

**PENGARUH EKSTRAK *Allium sativum*  
TERHADAP JUMLAH SEL BUSA  
DAN KETEBALAN DINDING AORTA ABDOMINALIS  
TIKUS WISTAR YANG TELAH DIINDUKSI ADRENALIN  
DAN DIET KUNING TELOR**

*(The Effect of Allium sativum Extract on the foam cells and the wall thickness of abdominal aortic of Wistar induced by adrenaline and egg yolk dietary)*

**TESIS**

**Diajukan kepada Pengelola Program Magister Ilmu Biomedik  
Universitas Diponegoro untuk memenuhi syarat guna memperoleh  
Derajat Sarjana S2 Magister**



**Diajukan Oleh :  
SAMPURNA**

**NIM: G4A001004**

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
DESEMBER  
2003**

**PENGARUH EKSTRAK *Allium sativum*  
TERHADAP JUMLAH SEL BUSA  
DAN KETEBALAN DINDING AORTA ABDOMINALIS  
TIKUS WISTAR YANG TELAH DIINDUKSI ADRENALIN  
DAN DIET KUNING TELOR**

*(The Effect of Allium sativum Extract on the foam cells and the wall thickness of abdominal aortic of Wistar induced by adrenaline and egg yolk dietary)*

**TESIS**

**Diajukan kepada Pengelola Program Magister Ilmu Biomedik  
Universitas Diponegoro untuk memenuhi syarat guna memperoleh  
Derajat Sarjana S2 Magister**



**Diajukan Oleh :  
SAMPURNA**

**NIM: G4A001004**

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
DESEMBER  
2003**

**PENGARUH EKSTRAK *Allium sativum*  
TERHADAP JUMLAH SEL BUSA  
DAN KETEBALAN DINDING AORTA ABDOMINALIS  
TIKUS WISTAR YANG TELAH DIINDUKSI ADRENALIN  
DAN DIET KUNING TELOR**

*(The Effect of Allium sativum Extract on the foam cells and the wall thickness of abdominal aortic of Wistar induced by adrenaline and egg yolk dietary)*

Oleh  
**SAMPURNA**  
**G4A001004**

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 29 Desember 2003  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama



Prof. DR.dr. H. Tjahjono, Sp.PA (K), FIAC  
NIP.130368076

Pembimbing Kedua

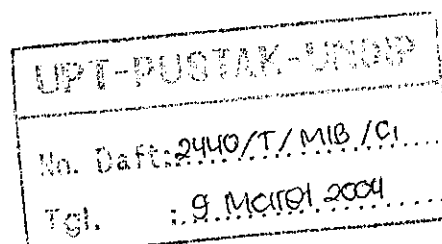


Dr. Ed Dharmana, PhD  
NIP. 130529451

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro



Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA(K)  
NIP.130352549



## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Desember 2003

## **RIWAYAT HIDUP**

**Nama :** SAMPURNA  
**Jenis kelamin:** LAKI-LAKI  
**Tempat dan tanggal lahir:** Lamongan, 15 Agustus 1963  
**Status perkawinan:** Menikah dengan dr. Titik Yuliasuti  
**Anak :** Ahmilatul Silmi (11 th), Afina Rahmi (8 th)  
Hafiz Maulana (7 th), Arina Shafia (5 th)  
**Alamat Rumah :** Jl. Muria 10. Betengan  
Demak, telp. (0291) 681040  
**Riwayat pendidikan**  
1. SD Negeri Kebonsari V Tuban  
Tahun 1971-1977  
2. SMP Negeri I Jombang  
Tahun 1977 - 1980  
3. SMPP Negeri Jombang  
Tahun 1980 - 1983  
5. Fakultas kedokteran UNISSULA  
Tahun 1984 – 1994  
**Riwayat Pekerjaan:** - Staf Pengajar Bagian Patologi Klinik  
FK. UNISSULA mulai th. 1995.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kehadiran Allah S W T, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian ekstrak *Allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta tikus Wistar yang telah diinduksi adrenalin iv dan diet kuning telur” telah dapat penulis selesaikan .

Tesis ini kami susun dalam rangka melengkapi persyaratan untuk memperoleh derajat sarjana S2 Magister.

Banyak pihak yang telah membantu dalam penulisan ini. Untuk ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar – besarnya atas segala bantuannya, terutama kepada:

1. DR. dr. H. M. Rofiq Anwar, Sp. PA, selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan kesempatan kepada tenaga pengajar Unissula untuk melanjutkan studi.
2. Dr. H. Muktasim Billah, SpS , selaku Dekan F. K. Unissula juga telah memberikan kesempatan kepada tenaga pengajar F. K. Unissula untuk melanjutkan studi.
3. Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang membuka peluang kepada siapa saja yang memenuhi persyaratan untuk meningkatkan ilmu pengetahuan
4. Prof.dr. H. Soebowo, Sp.PA (K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, yang telah memberikan dorongan dan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.

5. Prof.DR.dr. H. Tjahjono, Sp.PA (K), FIAC, selaku pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membimbing dan memberi pengarahan dalam menyusun tesis ini.
6. Dr.Edi Dharmana, MSc, PhD, selaku pembimbing II yang senantiasa memberikan pengarahan dan juga memberikan referensi serta dorongan moril agar dapat menyelesaikan tesis ini.
7. Dr.Parno Widjojo, Sp.FK, selaku tim penguji yang telah memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut untuk pelaksanaan tesis ini.
8. Dr.Pujadi, SU, selaku tim penguji yang telah memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut untuk pelaksanaan tesis ini.
9. Dr.Henry Setyawan, Msc, selaku tim penguji yang telah memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut untuk pelaksanaan tesis ini.
10. Prof. DR.dr. H. Sarjadi, Sp.PA(K), selaku narasumber yang telah memberikan petunjuk serta pengarahan untuk penyelesaian tesis ini.
11. Dr.Lisyani Suromo, Sp.PK (K), selaku narasumber yang telah memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut untuk pelaksanaan tesis ini.
12. Dr. Toni Suhartono, Sp.PD, selaku narasumber yang telah memberikan petunjuk dan pengarahan lebih lanjut untuk pelaksanaan tesis ini.

13. Dr.Iryani, Sp.PA, selaku Ketua Bagian Patologi Anatomi FK UGM Jogjakarta yang telah memberikan ijin untuk menggunakan fasilitas laboratorium di bagian PA FK UGM dalam rangka penelitian ini.
14. Dr. Ika Kustiyah Oktaviyanti, Mkes dan dr. Awal Prasetyo, Mkes, bagian Patologi Anatomi FK UNDIP yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga dan pikirannya dalam membantu pelaksanaan penelitian di laboratorium sampai selesainya penelitian ini.
15. Istri dan anak – anak tercinta yang dengan penuh pengertian serta memberikan banyak kesempatan untuk penyelesaian tesis ini.
16. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu  
Penulis berharap semoga Allah SWT melimpahkan berkat dan rahmat Nya kepada semua pihak yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini. Semoga tesis ini dapat bermanfaat dan dapat menambah pengetahuan.

Semarang, Desember 2003



## DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GRAFIK	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Perumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.3.1 Tujuan Umum	5
I.3.2 Tujuan Khusus	5
I.4. Manfaat Penelitian	5

<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>6</b>
2.1 Definisi aterosclerosis	6
2.2 Tipe lesi aterosklerotik	6
2.3 Patogenesis aterosclerosis	7
2.4 Disfungsi endotel	8
2.5 Diet kuning telur	10
2.6 Radikal bebas	10
2.7 Injeksi adrenalin	12
2.8 Transformasi/ mutagen	11
2.9 Faktor resiko	11
2.10 Terapi aterosclerosis	12
2.11 Allium sativum	14
<b>BAB 3 Kerangka Teori, Kerangka Konsep dan Hipotesis</b>	<b>18</b>
3.1 Kerangka Teori	18
3.2 Kerangka Konsep	19
3.3 Hipotesis	19
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	<b>20</b>
4.1 Rancangan Penelitian	20
4.2 Populasi dan sampel	20
4.3 Variabel Penelitian	20
4.4 Kriteria inklusi	21
4.5 Kriteria drop out	22

4.6	Alat, bahan dan cara pemeriksaan	22
4.7	Prosedur induksi dan perlakuan	22
4.8	Prosedur pemeriksaan dan pengukuran	23
4.9	Tempat dan waktu penelitian	25
4.10	Cara pengumpulan data	25
4.11	Alur penelitian	26
BAB 5	HASIL PENELITIAN	27
BAB 6	PEMBAHASAN	57
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	63
	DAFTAR PUSTAKA	65
	LAMPIRAN	70

## DAFTAR TABEL

	Hal
<b>Tabel 1.</b> Rerata jumlah sel busa pada semua kelompok	29
<b>Tabel 2.</b> Rerata ketebalan aorta pada semua kelompok	38
<b>Tabel 3.</b> Hasil analisis normalitas distribusi dengan menggunakan Shapiro Wilk pada kelompok kontrol dan perlakuan	46
<b>Tabel 4.</b> Nilai $p$ uji one way anova pada semua kelompok	46
<b>Tabel 5.</b> Nilai $p$ pada uji beda jumlah sel busa pada kelompok kontrol dan Perlakuan	47
<b>Tabel 6.</b> Nilai $p$ pada uji beda ketebalan aorta pada kelompok kontrol dan Perlakuan	49
<b>Tabel 7.</b> Nilai $p$ uji beda jumlah sel busa pada kelompok yang sama	53
<b>Tabel 8.</b> Nilai $p$ pada uji beda ketebalan aorta pada kelompok yang sama	56
<b>Tabel 9.</b> Nilai $p$ uji beda pada kelompok Adan C	58

## DAFTAR GRAFIK

<b>Grafik 1.</b> Boxplot jumlah sel busa minggu ke - 1 pada semua kelompok	28
<b>Grafik 2.</b> Boxplot jumlah sel busa minggu ke - 2 pada semua kelompok	29
<b>Grafik 3.</b> Boxplot jumlah sel busa minggu ke - 4 pada semua kelompok	30
<b>Grafik 4.</b> Boxplot jumlah sel busa minggu ke-6 pada semua kelompok .	31
<b>Grafik 5.</b> Boxplot ketebalan aorta minggu kesatu pada semua kelompok	37
<b>Grafik 6.</b> Boxplot ketebalan aorta minggu kedua pada semua kelompok	37
<b>Grafik 7.</b> Boxplot ketebalan aorta minggu keempat pada semua Kelompok	38
<b>Grafik 8.</b> Boxplot ketebalan aorta minggu keenam pada semua kelompok	39
<b>Grafik 9.</b> Boxplot jumlah sel busa pada kelompok A dengan lama perlakuan berbeda	48
<b>Grafik 10.</b> Boxplot jumlah sel busa pada kelompok C dengan lama perlakuan berbeda	49
<b>Grafik 11.</b> Boxplot ketebalan aorta pada kelompok A dengan lama perlakuan Yang berbeda	51
<b>Grafik 12.</b> Boxplot ketebalan aorta pada kelompok A dengan lama perlakuan Yang berbeda	52
<b>Grafik 13.</b> Penurunan ketebalan aorta pada masing masing kelompok berdasarkan lama perlakuan	55
<b>Grafik 14.</b> Penurunan ketebalan aorta pada masing masing kelompok berdasarkan lama perlakuan	56

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Sel busa pada aorta abdominalis kelompok B pada minggu kesatu. Pembesaran 400 x	32
<b>Gambar 2.</b> Sel busa pada aorta abdominalis kelompok A pada minggu kesatu. Pembesaran 400 x	32
<b>Gambar 3.</b> Sel busa pada aorta abdominalis kelompok C pada minggu kesatu. Pembesaran 400 x	33
<b>Gambar 4.</b> Sel busa pada aorta abdominalis kelompok B pada minggu keenam. Pembesaran 400 x	34
<b>Gambar 5.</b> Sel busa pada aorta abdominalis kelompok A pada minggu keenam. Pembesaran 400 x	34
<b>Gambar 6.</b> Sel busa pada aorta abdominalis kelompok C pada minggu keenam. Pembesaran 400x	35
<b>Gambar 7.</b> Ketebalan aorta abdominalis kelompok B pada minggu kesatu. Pembesaran 400 x	40
<b>Gambar 8.</b> Ketebalan aorta abdominalis kelompok A pada minggu kesatu. Pembesaran 400 x	40
<b>Gambar 9.</b> Ketebalan aorta abdominalis kelompok C pada minggu kesatu. Pembesaran 400 x	41
<b>Gambar10.</b> Ketebalan aorta abdominalis kelompok B pada minggu keenam Pembesaran 400 x	41
<b>Gambar11.</b> Ketebalan aorta abdominalis kelompok A pada minggu keenam Pembesaran 400 x	42
<b>Gambar12.</b> Ketebalan aorta abdominalis kelompok C pada minggu keenam Pembesaran 400 x	42

## SINGKATAN

KT	= kuning telur
ET-1	= <i>endothelin -1</i>
PJPD	= penyakit jantung dan pembuluh darah
PJK	= penyakit jantung koroner
LDL	= <i>Low density lipoprotein</i>
ACE	= <i>Angiotensi-converting enzyme</i>
NO	= <i>Nitric oxide</i>
TNF- $\alpha$	= <i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
IL	= <i>Interleukin</i>
HDL	= <i>High- density lipoprotein</i>
PECAM 1	= <i>Platelet endothelial-cell adhesion molecule 1</i>
ICAM	= <i>Intercellular adhesion molecule</i>
VCAM 1	= <i>Vascular cell adhesion molecule 1</i>
LDL-oks	= <i>LDL teroksidasi</i>
GF	= <i>Growth Factor</i>
PDGF	= <i>Platelet Growth Factor</i>
BFGF	= <i>Basi fibroblast Growth Factor</i>
IGF	= <i>Insulin- like Growth Factor</i>
TGF- $\beta$	= <i>Transforming Growth Factor<math>\beta</math></i>
CSF	= <i>colony-stimulating factor</i>
EDRF	= <i>endothelium-derived relaxing factor</i>
EDCF	= <i>endothelium-derived contracting factor</i>
Tx A	= <i>tromboxan A</i>
MCSF	= <i>Macrophage colony stimulating factor</i>
NOS	= <i>nitric oxide sintase oxygenase</i>
e NOS	= <i>Endothelial nitric oxide sintase oxygenase</i>

## ABSTRAK

**Latar belakang :** Penyakit jantung koroner yang termasuk Penyakit jantung dan pembuluh darah (PJPD) dan merupakan manifestasi klinik dari aterosklerosis, sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan dunia dan merupakan penyebab kematian utama. Upaya pengobatan telah banyak dilakukan termasuk penggunaan fitofarmaka Ekstrak *Allium sativum*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus wistar yang telah diinduksi adrenalin iv dan diet kuning telur selama tiga minggu.

**Metode penelitian :** Desain penelitian adalah *Randomized Post-test Control Group*, 60 tikus jantan wistar, 20 minggu, berat badan 180-200 gram, sehat, aktifitas dan tingkah laku normal, diinjeksi adrenalin bitratras 0,006 mg/200 gram BB i.v pada hari pertama, dilanjutkan diet 5 gram kuning telur lewat sonde lambung mulai hari kedua selama tiga minggu. Selanjutnya dibagi acak menjadi 3 kelompok besar A, B, C. kelompok A mendapatkan diet standart+kuning telur+*Allium sativum*, kelompok B (kontrol) mendapatkan diet standart dan kelompok C mendapatkan diet standart + *Allium sativum*. Masing-masing kelompok (A, B, C) dibagi menjadi 4 kelompok lama perlakuan 1,2,4 dan 6 minggu sehingga masing-masing 5 sampel. Pada akhir penelitian tikus di dekapitasi berdasarkan lama waktu perlakuan, didekapitasi dan dilakukan pemeriksaan hitung jumlah sel busa serta pengukuran ketebalan dinding aorta. Data diolah dengan menggunakan *SPSS for windows Release 10.00*. Dilakukan uji beda dengan *one way anova* dilanjutkan *post hoc Tukey HSD*.

**Hasil :** Terhadap jumlah sel busa Uji *Tukey HSD* menunjukkan antara kelompok A dan B tidak terdapat perbedaan pada minggu kesatu dan kedua dengan nilai  $p > 0,05$  sedangkan pada minggu ke empat dan keenam terdapat perbedaan bermakna dengan nilai  $p < 0,05$ . Antara kelompok C dan B tidak terdapat perbedaan pada minggu kesatu dan keempat dengan nilai  $p > 0,05$  sedangkan pada minggu kedua dan keenam terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p < 0,05$ . Terhadap ketebalan aorta Uji *Tukey HSD* menunjukkan antara kelompok A dan B tidak terdapat perbedaan pada minggu kesatu dengan nilai  $p > 0,05$  sedangkan pada minggu kedua, keempat dan keenam terdapat perbedaan bermakna dengan nilai  $p < 0,05$ . Antara kelompok C dan B tidak terdapat perbedaan pada minggu kesatu dengan nilai  $p > 0,05$  sedangkan pada minggu kedua, keempat dan keenam terdapat perbedaan bermakna dengan nilai  $p < 0,05$ .

**Kesimpulan :** pemberian ekstrak *allium sativum* selama 6 minggu pada tikus Wistar yang telah diinduksi adrenalin dan diet kuning telur dapat menurunkan jumlah sel busa dan ketebalan aorta. Terdapat perbedaan bermakna terhadap penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada pemberian ekstrak *allium sativum* dengan lama waktu 6 minggu. Terdapat perbedaan bermakna pada penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada kelompok yang diberi kuning telur dan ekstrak *allium sativum* dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi ekstrak *allium sativum*.

**Kata kunci :** *Allium sativum*, adrenaline, kuning telur, sel busa, ketebalan aorta.



## ABSTRACT

**Background:** Coronary heart disease, which is one of heart and vessel disease and clinical manifestation of atherosclerosis, still become health problem of the world and main cause of death. Many medication efforts have been conducted, including the use of *Allium sativum extract*. Research of the use of *Allium sativum extract* suggest a strong relation with lipid profile, while the direct effect of *Allium sativum extract* to atherosclerotic lesion has not known yet.

**Purpose:** To evaluate the effect of introduction of *Allium sativum extract* to the amount of foam cells and abdominal aortic wall thickness of Wistar mice induced with adrenaline and egg yolk diet.

**Methods:** Study design was randomized post-test control group, sixty male Wistar mice, 20 weeks of age, 180 – 200 grams of weight, healthy, normal behaviour and activity, injected with intravenous adrenaline bitartras 0.006 mg/200 g b.w. at the first day, continued with 5 g/day of egg yolk diet by gastric tube starting from the second day until the third week. Then they divided to three groups (A, B and C). The A group get standard diet + egg yolk + *Allium sativum*. The B group (control group) get standard diet. The C group get standard diet + *Allium sativum*. Each group (A, B, C) divided to four groups of duration of treatment (1, 2, 4 and 6 weeks), so each group consists of 5 samples. At the end of study, each mouse was decapitated according to their duration of time group, and then undergone a foam cells counting and aortic wall thickness measurement. The data was analyzed using SPSS for Windows Release 10. T-test with one-way ANOVA continued with *Post Hoc Tukey HSD*

**Results:** To foam cells *Tukey HSD* test shows that there were no difference between A and B group for the first and second week ( $p > 0.05$ ), while for the forth and sixth week there were significant difference ( $p < 0.05$ ). There were no difference between C and B group for the first and forth week ( $p > 0.05$ ), while for the second and sixth week there were significant difference ( $p < 0.05$ ). To aortic wall thickness, *Tukey HSD* test shows that there were no difference between A and B group for the first week ( $p > 0.05$ ), while for the second, forth and sixth week there were significant difference ( $p < 0.05$ ). There were no difference between C and B group for the first week ( $p > 0.05$ ), while for the second, forth and sixth week there were significant difference ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The introduction of *Allium sativum extract* for 6 weeks to Wistar mice induced with adrenaline and egg yolk could lower the amount of foam cell and aortic wall thickness. There were significant difference to the decreasing of the amount of foam cells and aortic wall thickness at the introduction of *Allium sativum extract* for 6 weeks duration of treatment. There was significant difference to the decreasing of the amount of foam cells at the group which have been introduced with egg yolk and *Allium sativum extract* compare with the group of *Allium sativum extract* only.

**Key words :** *Allium sativum*, adrenaline, egg yolk, foam cell, wall thickness

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit jantung koroner ( PJK ) adalah termasuk Penyakit jantung dan pembuluh darah (PJPD) dan merupakan manifestasi klinis utama aterosklerosis yang saat ini masih menjadi penyebab terpenting kematian di dunia, bahkan di Inggris dilaporkan hampir 66.000 orang umur di bawah 75 tahun meninggal dunia setiap tahunnya karena penyakit kardio vaskuler dan 51% diantaranya adalah penyakit jantung koroner <sup>1,2</sup>.

Patogenesis aterosklerosis merupakan proses yang mekanismenya dapat dijelaskan melalui pendekatan teori inflamasi, teori infiltrasi lipid, teori disfungsi endotel, teori radikal bebas, teori transformasi serta pengaruh beberapa faktor risiko diantaranya obesitas, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensi. Namun demikian disfungsi endotel merupakan tahap awal yang paling penting dalam poses aterosklerosis <sup>3,4</sup>.

Disfungsi endotel oleh berbagai faktor akan menyebabkan peningkatan permeabilitas sehingga terjadi eksudasi protein dan glikoprotein , masuknya monosit pada lapisan sub intima , ketidakmampuan endotel dalam menahan adhesi dan agregasi trombosit dan kurang dapat berespon terhadap pembentukan trombin. Efek umpan balik *NO* bersama *prostasiklin* terhadap agregasi trombosit akan berkurang sedangkan faktor konstiksi *serotonin* dan *thromboksan (TXA2)* dilepaskan bertambah banyak bersama dengan faktor pertumbuhan seperti *PDGF-β* yang semua ini terlibat dalam proses terjadinya aterosklerosis<sup>5</sup>.

UPT-PUSTAK-UNDIP

Diet tinggi kolesterol akan menimbulkan hiperkolesterolemia berupa peningkatan kolesterol *low density lipoprotein (LDL)*, *Trigliserida* dan menurunkan kolesterol *high density lipoprotein (HDL)* <sup>6</sup>

Peningkatan kadar *kolesterol LDL* akan memicu terjadinya disfungsi endotel <sup>5</sup>. *Kolesterol LDL* akan meningkatkan adhesi monosit yang berakibat homeostasis vaskuler berubah, endositosis bertambah, terjadi penurunan *fluiditas membrane* sel endotel serta diproduksi *endhotelin* yang bersifat *vasokonstriksi*. Monosit yang masuk pada lapisan sub endotel akan mengalami aktivasi diferensiasi menjadi makrofag. Makrofag akan membentuk *Reactive Oksigen Spesies (ROS)* atau radikal bebas, berpotensi membentuk *PDGF- $\beta$*  yang menyebabkan proliferasi sel otot polos. Masuknya *kolesterol LDL* dengan kadar tinggi dari plasma ke intima akan diubah menjadi *LDL oksidasi* oleh *ROS* atau radikal bebas. Oksidasi ini akan mengubah gugus asam lemak, *fosfolipid* dan perubahan rantai samping asam amino apolipoprotein B (apo B). *LDL oksidasi* tidak dikenal lagi oleh reseptor *LDL* normal tetapi dikenali oleh *reseptor scavenger* makrofag yang akibatnya makrofag akan terus menerus menyerap lipoprotein yang berubah tersebut dan terbentuk sel busa atau *foam sel*. <sup>2, 3, 7</sup>.

Kondisi ketegangan dan stress akan memicu dan meningkatkan sekresi adrenalin. Pada sistem kardiovaskuler, adrenalin akan merangsang reseptor  $\beta - 1$  miokardium, meningkatkan denyut dan kekuatan kontraksi jantung, isi sekuncup, metabolisme miokardium sehingga meningkatkan konsumsi oksigen serta memperpendek tekanan sistolik<sup>9</sup>.

Injeksi adrenalin intravena menimbulkan respon inflamasi seluler yang menginduksi jejas dan mempengaruhi homeostasis sel endotel, sehingga

mengaktivasi dan menimbulkan disfungsi endotel serta menyebabkan perubahan hemodinamik yang juga memicu terjadinya respon inflamasi dan perubahan ekspresi gen endotel yang menginisiasi terjadinya aterosklerosis<sup>7</sup>.

Jejas pada endotel akan menyebabkan disfungsi endotel yang akan menimbulkan perubahan morfologi sel berupa infiltrasi monosit, timbunan masif lipid ekstra sel, proliferasi sel otot polos, disintegrasi sel busa yang akan mempengaruhi perubahan ketebalan dinding pembuluh darah dan menimbulkan terjadinya aterosklerosis<sup>10</sup>.

Sampai saat ini pengobatan aterosklerosis lebih banyak ditujukan untuk mencapai kadar normal fraksi lipid. Penelitian yang dilakukan oleh Michael Pignone (2.000), menyebutkan bahwa penurunan *kolesterol LDL* mampu menurunkan resiko terjadinya aterosklerosis sampai 30%<sup>11</sup>.

Regresi aterosklerosis Juga dapat dilakukan dengan cara memperbaiki disfungsi endotel melalui pemberian anti oksidan, penghambat *angiotensin converting enzim (ACE)* maupun *L- Arginin*<sup>8, 21</sup>.

Saat ini tengah dikembangkan fito farmaka sebagai upaya menanggulangi berbagai penyakit. Penggunaan fitofarmaka disamping harganya terjangkau, jenis-jenis tertentu dapat dibudidayakan sendiri. *Allium sativum* atau bawang putih adalah fito farmaka yang mengandung *allicin* dan *ajoene* yang aktifitasnya dapat menghambat kerja *HMG KoA reduktase* dalam biosintesis kolesterol di sel dan menghambat kerja *Acyl Co-A cholesterol acyl transferase (ACAT)* sehingga dapat menurunkan hiperkolesterolemia<sup>12</sup>. Juga mengandung *L- Arginin* yang dapat mengaktifkan endotel untuk memproduksi *NO* yang berpotensi sebagai *vasodilator* serta dapat menghambat penambahan sel busa melalui penghambatan ekspresi *ICAM-1*. *Alliin*, *ajoene*, *allicin*, *vinyl dithiols* dan *diallyl disulfide* dapat berfungsi

sebagai anti trombotik yaitu sebagai mediator sintesis *thromboksan*. *Ajoene* berpotensi sebagai sinergis anti agregasi seperti kerja *prostasiklin*. *Alliin* mampu meningkatkan proliferasi sel PMN dan meningkatkan *IL-1 $\beta$*  serta *TNF- $\alpha$*  menekan produksi *PDGF- $\beta$*  sehingga dapat menghambat proliferasi sel otot polos<sup>30, 31</sup>.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian *Allium sativum* terhadap kadar lipid diantaranya oleh Yeon Kim, et al (1997), Yan Yeh, et al (2001), Xiao Hua Zhang, et al (2001), namun sejauh ini belum ada penelitian yang secara langsung berhubungan dengan penurunan jumlah sel busa dan ketebalan dinding pembuluh darah (aterosklerosis).

Penelitian aterosklerosis banyak dilakukan pada hewan coba karena dapat diikuti perubahan arteri serta dapat diikuti pembentukan plak aterosklerosis, sedangkan pada manusia sulit dilakukan<sup>3</sup>. Prasetyo A., dkk (2000) telah berhasil membuat model aterosklerosis pada hewan coba tikus jenis wistar yang di induksi dengan injeksi inisial adrenalin iv dan diet kuning telur<sup>15</sup>.

## 1.2. Perumusan masalah

Belum didapatkannya hasil penelitian tentang pengaruh ekstrak *Allium sativum* terhadap lesi aterosklerosis secara langsung maka dirumuskan permasalahan sebagai berikut :

- (a) Apakah pemberian ekstrak *Allium sativum* berpengaruh terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur ?
- (b) Apakah lamanya pemberian ekstrak *Allium sativum* berpengaruh terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur ?

- (c) Apakah terdapat perbedaan jumlah sel busa dan ketebalan dinding Aorta abdominalis pada tikus yang diberi ekstrak *Allium sativum* , antara kelompok yang tetap mendapat diit kuning telur dengan kelompok tanpa diit kuning telur ?

### **1.3. Tujuan penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Allium sativum* terhadap regresi lesi aterosklerosis pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur.

#### **1.3.2. Tujuan khusus**

- (a) Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur .
- (b) Mengetahui perbedaan pengaruh lamanya pemberian ekstrak *Allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada tikus wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur .
- (c) Mengetahui perbedaan jumlah sel busa dan ketebalan dinding Aorta Abdominalis pada tikus yang diberi ekstrak *Allium sativum* , antara kelompok yang tetap mendapat diet kuning telur dengan kelompok tanpa diet kuning telur .

### **1.4. Manfaat penelitian**

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan pemakaian *Allium sativum* terhadap regresi aterosklerosis.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Definisi aterosklerosis**

Aterosklerosis adalah penebalan dan kekakuan arteri yang melibatkan deposisi kolesterol pada lapisan sub intima, modifikasi kolesterol terutama oleh oksidasi, ambilan kolesterol oleh makrofag dan pelepasan berbagai faktor inflamasi serta proliferasi sel otot polos dan produksi matriks kolagen<sup>3,7</sup>.

#### **2.2. Tipe Lesi Aterosklerotik<sup>3,10</sup>**

Klasifikasi lesi aterosklerotik dapat dibagi menjadi enam yaitu

##### **2.2.1. Tipe I**

Pada regio yang mudah terkena, secara seluler ditandai adanya penimbunan sejumlah sel busa di tunika intima serta penebalan adaptif, tipe ini disebut juga lesi inisial.

##### **2.2.2. Tipe II**

Pada intima ditemukan bercak atau bintik berwarna kuning serta garis lemak dan secara mikroskopis merupakan kumpulan dari sel busa berlapis, miosit berisi butiran lemak, makrofag, sel limfosit dan sel mast pada tunika intima.

##### **2.2.3. Tipe III**

Lesi tipe III merupakan tipe peralihan dari tipe II dan IV sehingga disebut juga tipe intermedia, transisional atau preateroma. Pada tipe ini ditandai dengan timbunan butiran serta partikel ekstrasel pada tunika intima disekitar lapisan miosit yang mengalami penebalan adaptif. Di sekitar sel busa dan makrofag juga ditemukan timbunan lipid yang tebal memisahkan miosit.

#### 2.2.4. Tipe IV, V dan VI

Tipe ini disebut juga tipe lanjut yang ditandai dengan akumulasi lipid ekstra sel sehingga menyebabkan penebalan secara nyata, disorganisasi di tunika intima. Akibat disorganisasi sering terjadi deformitas, fisura, hematoma bahkan trombosis. Pada keadaan yang lebih lanjut tunika media dan adventitia juga terjadi disorganisasi.

#### 2.3. Patogenesis aterosklerosis

Patogenesis aterosklerosis merupakan proses yang mekanismenya dapat dijelaskan melalui pendekatan teori inflamasi, teori infiltrasi lipid, teori disfungsi endotel, teori radikal bebas, teori transformasi serta pengaruh beberapa faktor risiko diantaranya obesitas, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipertensi, stres dan kepribadian. Namun demikian disfungsi endotel merupakan tahap awal yang paling penting dalam poses aterosklerosis<sup>3,4</sup>.

Berdasar teori inflamasi dapat dijelaskan bahwa lesi aterosklerosis merupakan kelainan seluler dan molekul yang menguraikan suatu penyakit inflamasi. Karakteristik lesi aterosklerosis menggambarkan proses inflamasi kronik dalam berbagai stadium, dan apabila tidak dikendalikan maka proses ini akan berkembang timbulnya berbagai komplikasi<sup>3,4</sup>.

Sel endotel yang normal tidak mengikat sel lekosit, tetapi setelah terdapat kondisi yang bersifat aterogenik, sel endotel akan menampilkan molekul adhesi selektif yaitu *Vascular cell adhesion moleculle- I ( VCAM)* dan *intercelluler adhesion moleculle- I (ICAM-I)* yang akan mengadhesi lekosit, monosit dan limfosit maka terjadilah disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan merubah permeabilitas serta menjadi prokoagulan. Setelah monosit, lekosit dan limfosit melekat pada endotel maka akan menembus kedalam intima dengan bantuan *Monosit*



*Chemoattractant protein I (MCP-I)* dan *T cell Chemoattractant* yang menyebabkan limfosit, monosit masuk ke intima dan mengalami aktivasi. Sel limfosit T membentuk molekul vasoaktif sitokin yaitu *gamma interferon* dan *limfotoksin (Tumor Necrosis Factor Beta)* yang dapat menstimulasi makrofag, sel endotel dan sel otot polos. Apabila proses ini berlanjut maka akan dilepaskan mediator fibrogenik *Growth factors* yang dapat menyebabkan replikasi dan proliferasi serta bermigrasi dan akibatnya dinding arteri menjadi menebal. Migrasi dan proliferasi sel otot polos akan membentuk kapsula fibrosa yang menutupi lesi dan jaringan nekrose, akan menonjol kedalam lumen arteri sehingga mengganggu aliran darah.<sup>4, 5, 7, 8</sup>

#### **2.4. Disfungsi endotel**

Sel endotel merupakan selapis sel yang melapisi bagian dalam dari pembuluh darah di seluruh tubuh dan berperan sebagai penghubung antara sel-sel darah, cairan plasma dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Sel endotel berinteraksi langsung dengan sel-sel otot polos pembuluh darah serta komponen cairan plasma darah, memegang peranan penting dalam sistem keseimbangan tubuh yang terjadi melalui integrasi kerja berbagai zat yang dikeluarkan oleh sel endotel. Sistem ini mempunyai efek baik terhadap sel-sel otot polos pembuluh darah maupun sel-sel darah sehingga dapat menimbulkan berbagai perubahan pelebaran atau penyempitan pembuluh darah untuk mengatur kebutuhan suplai darah bagi seluruh organ tubuh, pertumbuhan dari sel-sel otot polos, proses inflamasi, mempertahankan viskositas darah serta mencegah perdarahan<sup>5</sup>.

#### 2.4.1. Zat-zat yang diproduksi oleh sel endotel <sup>5, 7, 16</sup>

##### a. Nitrit Oksida (NO)

*Nitrit Oksida* dihasilkan oleh sel endotel dan akan berdifusi kedalam sel-sel otot polos pembuluh darah untuk mengaktifkan enzim *Guanilat Cyclase* yang memproduksi *cyclic GMP* sehingga terjadi vasodilatasi serta mempertahankan keseimbangan pembuluh darah. *NO* disintesis dari *L-Arginin* dengan proses oksidasi oleh *Nitric Oxide Syntase (NOS)*. *NOS* terdiri dari beberapa isoform dan ekspresi gen *NOS* dapat diaktifkan melalui , tekanan geser, TNF, IL-1.

##### b. Endothelin, prostaglandin dan angiotensin II (ANGII).

Zat-zat ini berfungsi *vasokonstriksi*, sehingga keseimbangan antara *Nitrit Oksida*, *endothelin*, *prostaglandin* dan *angiotensin II* akan mempertahankan keseimbangan pembuluh darah.

##### c. Zat – zat pengatur proses pembekuan darah

Sel endotel mempunyai peran penting dalam mempertahankan viskositas darah serta mengembalikan integritas pembuluh darah apabila terjadi jejas untuk mencegah perdarahan. Pembekuan darah terjadi karena terbentuknya trombin yang aktif. Trombin adalah suatu enzim yang merubah fibrinogen menjadi Fibrin yang selanjutnya akan mengalami polimerisasi dan membentuk gumpalan fibrin stabil yang menyebabkan terjadinya pembekuan darah. Gumpalan fibrin yang stabil ini selanjutnya akan mengalami pemecahan akibat kerja enzim plasmin yang mencegah terjadinya pembekuan lebih lanjut.

##### d. Faktor pertumbuhan dan faktor inflamasi

Endotel memproduksi beberapa faktor pengatur pertumbuhan seperti *Platelet Derived Growth Faktor (PDGF)*, *Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF)*, *Insulin Like Growth Factor (IGF)*, *Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ )*,

*Colony Stimulating Factor*, *IL-1* dan *angiotensin II*. Sedangkan faktor-faktor inflamasi antara lain *leucocyte adhesion molecule (LAM)*, *intra cellular adhesion Molecule (ICAM)* dan *vascular cel adhesion molecule (VCAM)*<sup>5, 16,19</sup>.

Disfungsi endotel didefinisikan sebagai ketidak seimbangan antara faktor-faktor relaksasi dan kontraksi, antara mediator prokoagulan dan anti koagulan atau antara zat-zat yang menghambat dan mendorong pertumbuhan . Keadaan ini sering terjadi pada titik percabangan arteri dan hal ini dapat menjelaskan mengapa tempat-tempat yang mengalami gangguan aliran turbulensi cenderung terjadi aterosklerosis<sup>5, 16</sup>.

#### **Diet kuning telur**

Diet kuning telur akan menimbulkan hiperkolesterolemia berupa peningkatan kolesterol *low density lipoprotein (LDL)*, *Trigliserida* dan menurunkan kolestrol *high density lipoprotein (HDL)*<sup>17</sup>. Keadaan ini merupakan salah satu jejas utama pada sel endotel . Infiltrasi *LDL* kedalam lapisan sub endotel akan mengalami asetilasi dan oksidasi. *LDL* yang teroksidasi sebagian menstimulir peran beberapa gen sel endotel, termasuk adheasi molekul, *monocyt chemotractan protein-1 (MCP-1)*, faktor stimulasi kloni, faktor jaringan dan *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)*. Hal ini menghasilkan perlekatan monosit pada lapisan endotel, berpindah ke ruangan sub endotel, dan aktivasi serta diferensiasi makrofag. *LDL teroksidasi* akan ditangkap oleh reseptor-reseptor penangkap makrofag sehingga terbentuk sel Busa / *foam cell*<sup>18, 19</sup>.

#### **2.6. Radikal bebas**

Radikal bebas dapat terbentuk dari beberapa reaksi yang terjadi pada sel makrofag, sel endotel, maupun sel monosit, berupa *super oksid*, *hidroksil* serta *peroksida*. Peran penting radikal bebas dalam proses aterosklerosis adalah terlibat dalam proses oksidasi *LDL* serta mengiduksi terjadinya inflamasi. *LDL teroksidasi*

akan memicu timbulnya disfungsi endotel dan proses inflamasi akan mempromosi aktivasi migrasi monosit masuk kedalam intima dan proses ini berlangsung secara simultan dan kompleks sehingga timbul aterosklerosis<sup>10,16</sup>.

## 2.7. Injeksi adrenalin

Injeksi adrenalin intravena menimbulkan respon inflamasi seluler yang menginduksi jejas dan mempengaruhi homeostasis sel endotel, sehingga mengaktivasi dan menimbulkan disfungsi endotel serta menyebabkan perubahan hemodinamik yang juga memicu terjadinya respon inflamasi dan perubahan ekspresi gen endotel yang menginisiasi terjadinya aterosklerosis<sup>7</sup>.

## 2.8. Transformasi/ mutagen

Infeksi *virus oncogen* maupun paparan *carcinogen* pada sel otot polos akan dapat menyebabkan proliferasi dan hal ini berperan dalam aterogenesis. Proliferasi sel otot polos didalam intima akan meningkatkan produksi *proteoglikan*, *kolagen* serta *elastic fiber* yang dapat menimbulkan sklerotik pada pembuluh darah. Proliferasi akibat proses transformasi ini akan berkembang lebih cepat apabila didukung oleh adanya faktor resiko<sup>10</sup>.

## 2.9. Faktor risiko

### a. Hipertensi

Tekanan darah tinggi merupakan faktor resiko yang penting terjadinya aterosklerosis dan penyakit serebrovaskuler melalui mekanisme disfungsi endotel. Pada keadaan hipertensi terjadi perubahan hemodinamik yang menimbulkan stress mekanik pada endotel sekaligus mengubah permeabilitas melalui aktifitas *ensim lisosomal* serta terjadi hambatan pelepasan *EDRF* dan peningkatan produksi *endhotelin* yang berakibat peningkatan tonus vaskuler.

Keadaan yang tidak seimbang tersebut meningkatkan proses *oksidasi LDL*, adhesi dan migrasi monosit<sup>7, 10</sup>

#### **b. Diabetes mellitus.**

Hiperglikemia dapat memicu aktifitas *protein kinase C* ( *CPK* ). Peningkatan aktivitas *CPK* akan meningkatkan ekspresi *transforming growth factor-beta* (*TGF-β*). Peningkatan ekspresi *TGF-β* menimbulkan kekakuan pembuluh darah dan abnormalitas struktural<sup>7, 10</sup>

#### **c. Obesitas**

Adipositas akan menyebabkan *resistensi insulin* dalam jaringan perifer yang mengakibatkan hiperinsulinemia kompensasi, keadaan ini akan merangsang proliferasi sel otot polos dan menimbulkan peningkatan kerja enzim *HMG Ko A reduktase* sehingga terjadi peningkatan kadar kolesterol plasma yang dapat menginduksi terjadinya aterosklerosis<sup>7, 10</sup>

#### **d. Stress dan kepribadian**

Kondisi ketegangan dan stress akan memicu dan meningkatkan sekresi adrenalin. Pada sistem kardiovaskuler, adrenalin akan merangsang reseptor  $\beta$  1 miokardium, meningkatkan denyut dan kekuatan kontraksi jantung, isi sekuncup , metabolisme miokardium sehingga meningkatkan konsumsi oksigen serta memperpendek tekanan sistolik, perubahan hemodinamik ini memicu timbulnya disfungsi endotel<sup>7, 9, 10</sup>

### **2.10. Terapi aterosklerosis**

Beberapa upaya telah dilakukan untuk menghambat proses maupun regresi aterosklerosis, baik berupa intervensi terhadap formasi plaque pada fase awal , menghambat progresifitas maupun menghilangkan atau membuang zat pembentuk

*plague*. Intervensi terhadap formasi *plague* pada fase awal dapat dilakukan dengan cara mengendalikan hiperkolesterolemia<sup>20</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Michael Pignone (2000), menyebutkan bahwa penurunan *kolesterol LDL* mampu menurunkan resiko terjadinya aterosklerosis sampai 30%. Juga dapat dilakukan menghindari *glikosilasi*, mencegah oksidasi *LDL* dengan anti oksidan<sup>11</sup>.

Antioksidan adalah senyawa yang dalam kadar rendah mampu menghambat oksidasi molekul target sehingga dapat melawan atau menetralkan radikal bebas. Dikenal ada tiga kelompok antioksidan, yaitu antioksidan enzimatis, antioksidan pemutus rantai dan antioksidan logam transisi terikat protein. Yang termasuk antioksidan enzimatis adalah *superoksida dismutase (SOD)*, *katalase (CAT)*, *glutathione peroksidase (GPx)*, *glutathione reduktase (GR)* dan *seruloplasmin*. Mekanisme kerja antioksidan enzimatis adalah mengkatalisis pemusnahan radikal bebas dalam sel. Antioksidan pemutus rantai adalah molekul kecil yang dapat menerima atau memberi elektron dari atau ke radikal bebas, sehingga membentuk senyawa baru yang stabil. Sedangkan antioksidan logam transisi terikat protein bekerja mengikat ion logam mencegah pembentukan radikal bebas<sup>22</sup>.

Pemberian antioksidan pada lesi aterosklerotik akan menghambat oksidasi *kolesterol LDL* dan mencegah stress oksidatif sehingga mengurangi timbulnya disfungsi endotel<sup>13</sup>.

Intervensi menghambat progresifitas perkembangan *plague* dapat dilakukan dengan pemberian preparat untuk menghambat pertumbuhan sel otot polos serta menghambat agregasi trombosit sedangkan menghilangkan atau membuang zat pembentuk *plague* dilakukan dengan *angioplasti*<sup>21</sup>.

Disfungsi endotel yang berlanjut pada lesi aterosklerotik akan mengakibatkan produksi *NO* menurun, sehingga pembuluh darah berkecenderungan vasokonstriksi

yang dapat mengaktivasi monosit dan proliferasi miosit<sup>5</sup>. Pemberian *L- Arginin* akan dapat memacu produksi *NO* melalui kerja *nitric oxide syntase oxygenase (NOS)* sehingga dapat memperbaiki disfungsi endotel dan menghambat aktivasi monosit dan proliferasi miosit<sup>24,30,31</sup>.

## 2.11. *Allium sativum*

*Allium sativum* atau bawang putih adalah salah satu jenis sayuran umbi yang telah lama dikenal diberbagai dunia, merupakan tanaman mudah tumbuh berbentuk rumput, helaian daun seperti pita dan melipat kearah panjang dengan membuat sudut pada permukaan bawahnya. Kelopak daun kuat, tipis dan membungkus kelopak daun yang lebih muda sehingga membentuk batang semu yang tersembul keluar. Penanaman lebih cocok pada tanah yang subur, gembur dan banyak mengandung bahan organis, tumbuh pada ketinggian 700-1100 meter diatas permukaan air laut dan memerlukan suhu lingkungan 20-25 C<sup>12</sup>.

### 2.4.1. Taksonomi

Kingdom : *Plantae* ( tumbuh-tumbuhan )  
 Devisi : *Spermatophyta* ( tumbuh-tumbuhan berbiji)  
 Kelas : *Monocotyledonae* (biji berkeping satu )  
 Ordo : *Liliales (Liliflorae)*  
 Family : *Liliales*  
 Genus : *Allium*  
 Spesies : *Allium sativum*.

#### 2.4.2. Unsur kimia *Allium sativum*

Unsur penting yang terdapat pada *Allium sativum* dapat dikelompokkan menjadi empat yaitu :

- Komponen sulfur adalah : *Aliin, Allicin, Ajoene, Allylpropyl disulfide, diallyl trisulfide, s-allylcystein, Vinylthiins, S-allylmercaptocystein*.
- Kelompok enzim terdiri dari *Allinase, peroxidase, Myrosinase*.
- Asam amino /glycoside adalah : *L- Arginin*.
- Unsur mineral diantaranya adalah : *selenium, germanium, tellurium*. Bau yang khas pada *Allium Sativum* berasal dari komponen utama allicin dan komponen sulfur yang lain<sup>12, 25, 26</sup>.

#### 2.4.3 Ekstrak *Allium Sativum*

Ekstrak *Allium sativum* dapat diperoleh melalui proses yaitu *Allium sativum* iris dan dicampur dengan larutan ekstraksi dapat berupa air atau alkohol dalam beberapa saat. Setelah dipisahkan dari larutan ekstrak, dikonsentrasikan dan dapat langsung digunakan atau dibuat dalam bentuk serbuk. Ekstrak ini mengandung komponen sulfur yang larut dalam air lebih banyak daripada yang larut dalam minyak<sup>25</sup>. Metode preparasi lain diperkenalkan oleh Ravid dan Puievsky dengan cara destilasi 1 kg *Allium sativum* selama 3jam dalam 100 liter pelarut dalam alat *direct steam pilot* sehingga dihasilkan 2,2 – 4,3 gram minyak/ kg *Allium sativum*<sup>27</sup>.

#### 2.4.4. Efek pemberian *Allium Sativum*

*Allicin, S- Allylcystein* dan *ajoene* dapat menghambat kerja *HMG KoA reduktase* dalam biosintesis kolesterol di dalam sel dan menghambat kerja *Acyl Co-A Cholesterol Ayl Transferase* sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol LDL serta meningkatkan kolesterol HDL<sup>12,14</sup>.



Efek anti hiperkolesterolemia ini Yu-yan Yeh dan Lijuan Liu (2001) menyimpulkan, pemberian *aged ekstrak Allium sativum* pada mencit dapat menurunkan kadar kolesterol total dan *trigliserida* 15- 30 %, suplemntasi *Allium sativum* 400-600 mg selama 8 minggu pada manusia dapat menurunkan kadar kolesterol total 7% dan *kolesterol LDL* 10% <sup>28</sup>. Penelitian secara random, *double blind* yang dilakukan oleh Craig,W.J (1999) menyebutkan bahwa pemberian *Allium sativum* dalam bentuk serbuk 600 mg setiap hari selama 12 minggu pada manusia dapat menurunkan kolesterol total 10%, *kolesterol LDL* 34% dan meningkatkan *kolesterol HDL* 19% <sup>29</sup>.

*Allium sativum* juga dapat mengaktifkan endotel untuk memproduksi *NO* yang berpotensi sebagai vasodilator serta menghambat proliferasi sel otot polos . Penelitian yang dilakukan secara invitro oleh Orekhov AN; Tertov vv (1997 ), Nicola ferri (2003), menyimpulkan bahwa pemberian ekstrak *Allium sativum* secara invitro dapat menghambat proliferasi sel otot polos yang diambil dari isolasi sel lesi aterosklerosis <sup>14</sup>.

*Alliin dan S Alylcisteine* pada *Allium sativum* merupakan komponen anti oksidan baik secara langsung maupun secara enzimatis. Secara langsung akan mengikat radikal hidroksil sedangkan secara enzimatis bekerja seperti *catalase* dan *glutathione peroksidase*. 1mg preparasi ekstrak *Allium Sativum* efektifitasnya sebagai anti oksidan setara dengan 30 nmol asam askorbat atau 3,6 nmol *alfatocopherol*, pemberian ekstrak *Allium sativum* dalam bentuk serbuk 600 mg setiap hari selama 6 bulan pada pasien hiperkolesterolemia dapat menurunkan kadar *kolesterol LDL Oksidasi* 34% <sup>13</sup>.

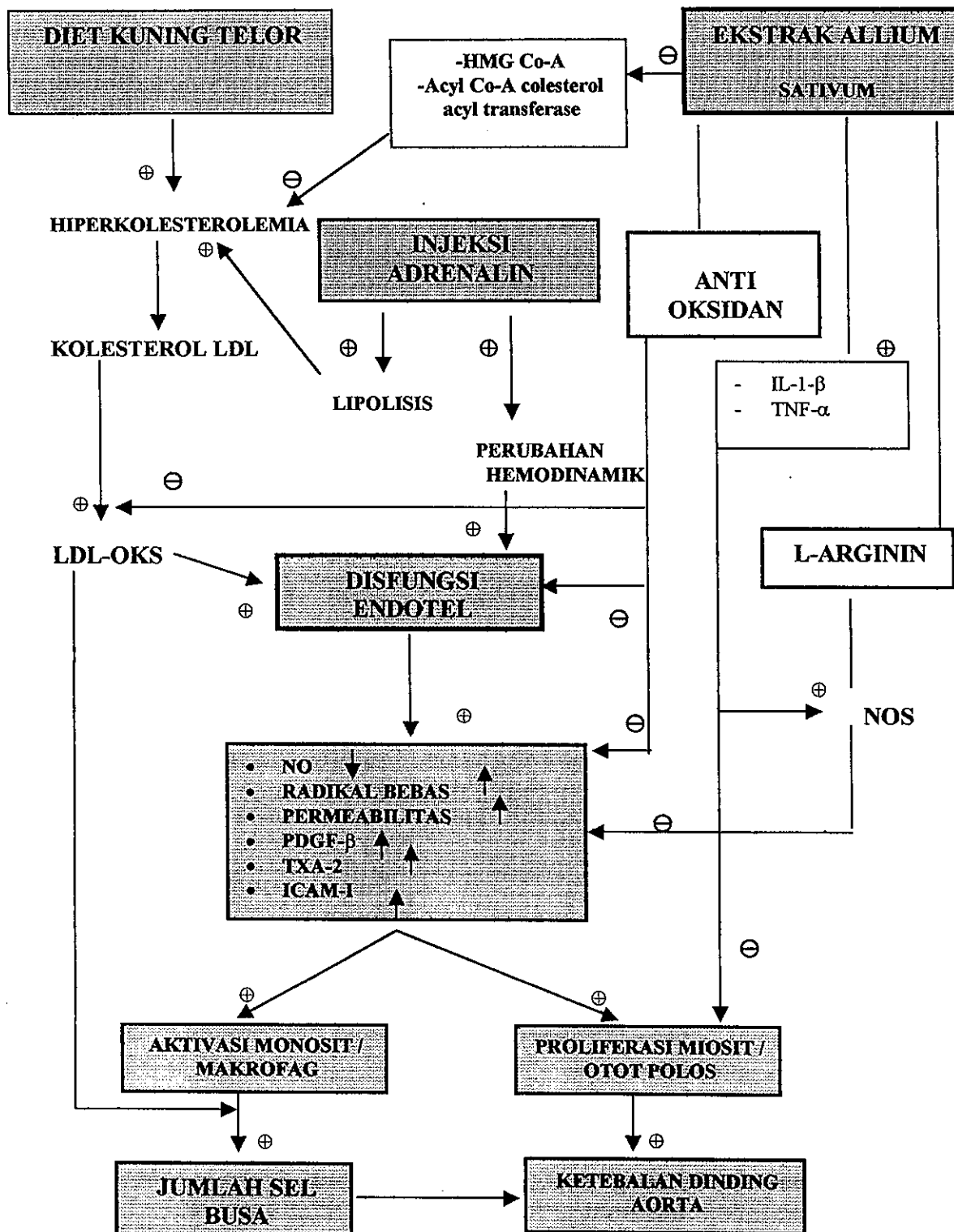
*Alliin, ajoene, allicin, vinyl dithiones* dan *diallyl disulfide* dapat berfungsi sebagai anti trombotik . *Ajoene* berpotensi sebagai sinergis anti agregasi seperti kerja *prostasiklin*. *Alliin* mampu meningkatkan proliferasi sel PMN dan meningkatkan

*IL 1- $\beta$*  serta *TNF- $\alpha$*  yang dapat memacu *NOS* memproduksi *NO* serta menghambat ekspresi *PDGF*<sup>30,31,32</sup>.

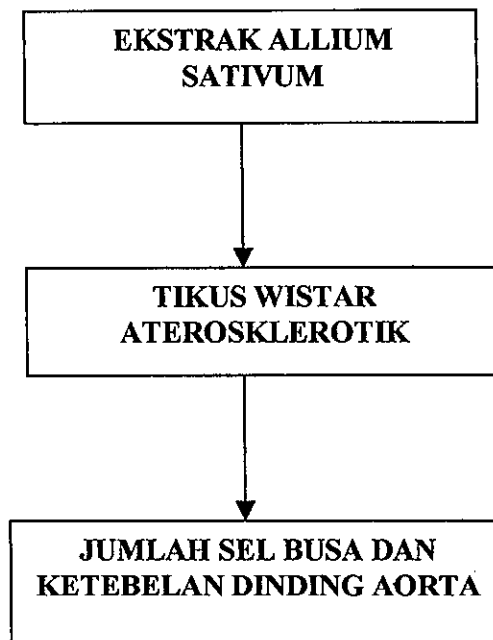
## BAB 3

## KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

## 3.1. Kerangka teori



### 3.2. Kerangka konsep



### 3.3. Hipotesis

- 3.3.1. Pemberian ekstrak *allium sativum* pada tikus Wistar yang telah diinduksi inisial adrenalin iv dan diet kuning telur, dapat menurunkan jumlah sel busa dan ketebalan dinding arteri Abdominalis.
- 3.3.2. Terdapat perbedaan jumlah sel busa dan ketebalan dinding Aorta Abdominalis tikus Wistar pada pemberian ekstrak Allium sativum dengan lama waktu pemberian yang berbeda.
- 3.3.3. Terdapat perbedaan jumlah sel Busa dan ketebalan dinding Aorta Abdominalis pada kelompok yang diberi ekstrak *Allium sativum* dan diit kuning telur dengan kelompok yang hanya diberi ekstrak *Allium sativum* tanpa diet kuning telur pada tikus Wistar yang telah diinduksi adrenalin iv dan diet kuning telur.

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1. Rancangan penelitian**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *Randomized Post-test Control Group Design*, yang dilakukan dengan rancangan acak lengkap<sup>33</sup>. Setelah diinduksi dengan inisial adrenalin iv dan diet kuning telur, dilakukan randomisasi sederhana, terbagi menjadi dua kelompok besar yaitu kelompok perlakuan dan kontrol. Keluaran yang dinilai adalah perbedaan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis pada kelompok perlakuan dan kontrol.

#### **4.2. Populasi dan Sampel**

##### **4.2.1. Populasi**

Populasi penelitian ini adalah tikus galur Wistar. Dipilihnya galur wistar karena dalam percobaan pembuatan model aterosklerosis telah terbukti berhasil<sup>27</sup>.

##### **4.2.2. Sampel**

Sampel penelitian ini adalah 60 tikus jantan galur wistar, berumur 20 minggu, dibagi secara acak menjadi 12 kelompok yaitu 4 kelompok B (kontrol), 4 kelompok perlakuan A dan 4 kelompok perlakuan C sehingga jumlah sampel tiap kelompok adalah 5

#### **4.3. Variabel Penelitian**

##### **4.3.1. Klasifikasi variabel**

###### **a. Variabel bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak *Allium sativum*

###### **b. Variabel tergantung**

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis.

#### 4.3.2. Definisi operasional

- a. Injeksi adrenalin iv adalah pemberian injeksi 0,006 mg adrenalin bitartras intravena pada vena di ekor tikus pada hari pertama , skala nominal
- b. Diet kuning telur intermiten adalah pemberian 5 gram kuning telur lewat sonde lambung, setiap hari sekali, skala nominal
- c. Pemberian ekstrak *Allium sativum* adalah pemberian ekstrak yang dibuat dari bawang putih lokal dengan pelarut air yang dilakukan standarisasi dengan pemeriksaan kromatografi. Dosis yang diberikan adalah 1 ml setara dengan 10,5 mg, skala nominal.
- d. Jumlah sel busa adalah hitung sel busa di tunika intima dan media secara kuantitatif pada potongan melintang aorta abdominalis setebal 5 mikron dengan metode potong beku yang dipulas dengan pengecatan khusus *Sudan Black*<sup>35</sup> , skala rasio.
- e. Ketebalan dinding aorta abdominalis adalah pengukuran ketebalan aorta dari tunika intima sampai tunika media ( pada potongan penampang melintang Aorta Abdominalis dalam satuan ukuran mikron, yang dipulas dengan Hematoksilin Eosin), diamati dengan mikroskop yang dilengkapi *ocular micrometer*<sup>35</sup> , skala rasio.

#### 4.4. Kriteria inklusi

- a. Berat badan tikus normal 180-200 gram pada umur 20 minggu.
- b. Telah dilakukan induksi inisial adrenalin iv dan diet kuning telur
- c. Kondisi sehat.

#### **4.5. Kriteria Drop Out**

- a. Tikus mengalami diare selama masa penelitian yang ditandai dengan feses tidak berbentuk
- b. Tikus mati dalam masa penelitian

#### **4.6. Alat, bahan dan cara pemeriksaan**

##### **4.6.1. Alat**

- a. Untuk pemeliharaan dan pemberian perlakuan adalah kandang hewan dan sonde lambung.
- b. Untuk pembuatan sediaan histopatologi adalah inkubator suhu 550 C, mikrotom, kaca obyek dan kaca penutup serta mikrotom potong beku.

##### **4.6.2. Bahan.**

- a. Hewan coba tikus jantan galur Wistar dari unit pemeliharaan hewan percobaan yang memenuhi kriteria inklusi, mendapatkan pakan standart AIN-93 M dan minum secara *ad libitum*.
- b. Kuning telur yang dipisahkan dari putihnya dan dibuat emulsi dengan cara mengocok perlahan
- c. Adrenalin bitartras injeksi
- d. Ekstrak *Allium sativum* diperoleh dari perusahaan jamu

#### **4.7. Prosedur induksi dan perlakuan**

##### **4.7.1. Injeksi adrenalin**

Dilakukan secara intra vena pada daerah ekor tikus dengan cara tikus dimasukkan dalam kotak berlobang, ekor ditarik keluar dan dilakukan kompres dengan kapas yang dibasahi air hangat selama 5 menit sehingga terjadi vasodilatasi vena, selanjutnya dilakukan injeksi vena dengan kemiringan 15 derajat dan diaspirasi, apabila jarum telah masuk pada vena maka dilakukan injeksi secara

perlahan. Dosis yang digunakan merupakan hasil konversi perhitungan dosis untuk tikus dengan berat 200 gram dan manusia 70 kg sebesar 0,018 sehingga dosis yang didapat adalah 0,006 mg.

#### **4.7.2. Diet kuning telur**

Diet kuning telur ditentukan sebesar 3-4% BB tikus atau sekitar 5 gram, diberikan lewat sonde lambung setiap hari selama tiga minggu.

#### **4.7.3. Pemberian ekstrak *Allium sativum***

Berdasar atas konversi 0,018 dari dosis terapi hiperkolesterolemia pada manusia sebesar 400-600mg setiap hari, maka seharusnya pemberian dosis bertingkat mulai dari 7,2 mg, 9 mg, 10,5 mg. Namun karena keterbatasan yang ada dalam penelitian ini dosis yang diberikan adalah 1ml setara dengan 10,5 mg setiap hari lewat sonde lambung.

### **4.8. Prosedur pemeriksaan dan pengukuran**

#### **4.8.1. Pemeriksaan jumlah Sel Busa**

Pemeriksaan dan penghitungan jumlah sel busa pada tunika intima dan media aorta abdominalis dilakukan pada minggu pertama, kedua, keempat dan keenam setelah perlakuan pada masing-masing kelompok sebagai berikut:

- Tikus didekapitasi
- Pengambilan aorta abdominalis sepanjang 5 cm (dibawah arteri renalis sampai percabangan arteri iliaca termasuk bifurcatio aorta.
- Dilakukan pemrosesan jaringan secara potong beku dengan *cryostat* dan dipotong setebal 5 mikron.
- Pengecatan *Sudan Black*
- Diperiksa dibawah mikroskop dengan pembesaran 1000 x



- Menghitung semua sel busa di tunika intima dan media aorta abdominalis<sup>35</sup>.

#### 4.8.2. Pengukuran ketebalan dinding aorta abdominalis

Jaringan aorta abdominalis pada proses potong beku yang tersisa di lakukan :

- Pemrosesan jaringan dan pembuatan blok *paraffin*, yaitu jaringan difiksasi dalam larutan formalin *buffer* 10% selama 18-24 jam, selanjutnya dimasukkan dalam larutan aquades selama 1 jam untuk menghilangkan larutan fiksasi. Kemudian dilakukan *dehidrasi* dengan larutan alkohol bertingkat dari konsentrasi terkecil sampai terbesar. Selanjutnya dimasukkan dalam larutan alkohol *xylol* selama 1 jam, dan *xylol* murni selama dua kali dua jam. Setelah itu jaringan dimasukkan dalam *paraffin* cair selama dua kali dua jam untuk impregnasi. Kemudian embedding dalam *paraffin* cair yang diikuti pendinginan sampai memadat dan terbentuk blok *paraffin*. Jaringan dalam blok *paraffin* dipotong dengan menggunakan mikrotom setebal 5 mikron. Potongan diletakkan di atas kaca obyek yang sebelumnya telah diolesi *polilisin*. Pencairan dan pembuangan *paraffin* dari potongan sediaan dilakukan dengan pemanasan dalam inkubator.
- Setelah bersih pncecatan *HE*, dan diberi balsam *canada* dan ditutup dengan kaca penutup.
- Pemeriksaan dan mengukur ketebalan penampang melintang aorta dengan menggunakan mikroskop dengan pembesaran 400X (10X40) dari tunika intima sampai tunika media pada 8 zona ( jam 12.00, 13.30, 15.00, 16.30, 18.00, 19.30, 21.00, 22.30 ).
- Menghitung rata-rata pada ke 8 zona tersebut<sup>35</sup>.

#### 4.9.Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini berlangsung selama 9 minggu. Pemeliharaan hewan coba dan injeksi adrenalin , pemberian diit kuning telur, serta ekstrak *Allium sativum* dilakukan di Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan UGM, Yogyakarta. Pengukuran jumlah Sel Busa dan Ketebalan Aorta dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK. UGM, Yogyakarta.

#### 4.10. Cara Pengumpulan Data

Setelah diinduksi adrenalin iv pada hari pertama dan dilanjutkan pemberian diet Kuning Telor pada hari kedua setiap hari selama tiga minggu maka dibagi menjadi 3 kelompok besar :

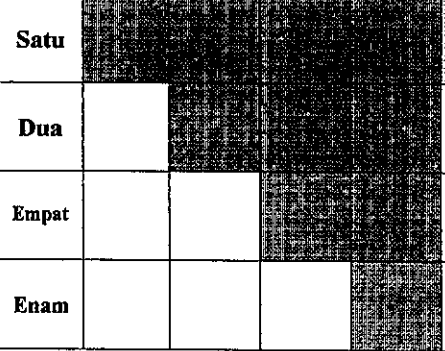
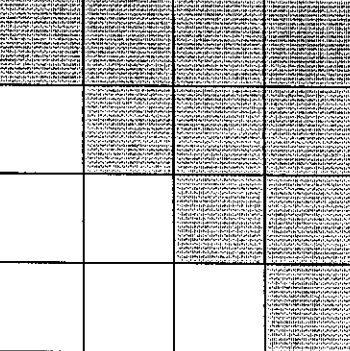
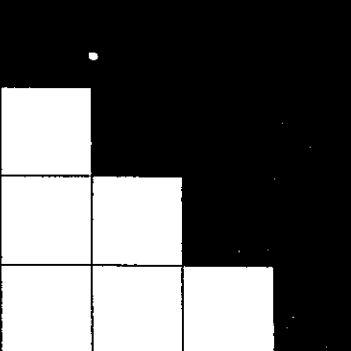
- a. Kelompok perlakuan A , diberi diet standart, kuning Telor dan ekstrak *Allium sativum* selama satu, dua, empat dan enam minggu.
- b. Kelompok perlakuan B merupakan kelompok kontrol , diberi diet standart, selama satu, dua, empat dan enam minggu.
- c. Kelompok perlakuan C , diberi diet standart dan ekstrak *Allium sativum* selama satu, dua, empat dan enam minggu.

UPT-PUSTAK-UNBIP

#### 4.10. Alur penelitian

60 ekor tikus jantan Wistar umur 20 minggu diinduksi adrenalin iv pada hari pertama dan dilanjutkan pemberian diit Kuning Telor pada hari kedua setiap hari selama tiga minggu

Randomisasi

Mgg	A	A	A	A	B	B	B	B	C	C	C	C
	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor	5 ekor
Satu												
Dua												
Empat												
Enam												



= DIET STANDART+KUNING TELOR+ALLIUM SATIVUM



= DIET STANDART ( KONTROL )



= DIET STANDART+ALLIUM SATIVUM

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1. Analisa Deskriptif jumlah sel busa dan ketebalan aorta

Hasil pengukuran jumlah sel busa dan ketebalan aorta setelah perlakuan dapat diringkaskan pada tabel 1.:

**Tabel 1.** Rerata jumlah sel busa pada semua kelompok

Jumlah sel busa

Kelompok	n	mgg. I <i>mean</i> (SD)	mgg. II <i>mean</i> (SD)	mgg.IV <i>mean</i> (SD)	mgg. VI <i>mean</i> (SD)
A	5	54,80 (9,63)	51,60 (2,97)	40,80 (4,44)	34,20 (6,18)
B	5	59,80 (10,94)	56,20 (5,63)	51,00 (3,67)	46,80 (4,60)
C	5	53,60 (5,59)	48,00 (3,00)	47,80 (5,26)	13,40 (3,50)

A = diet standart+kuning telur+allium sativum

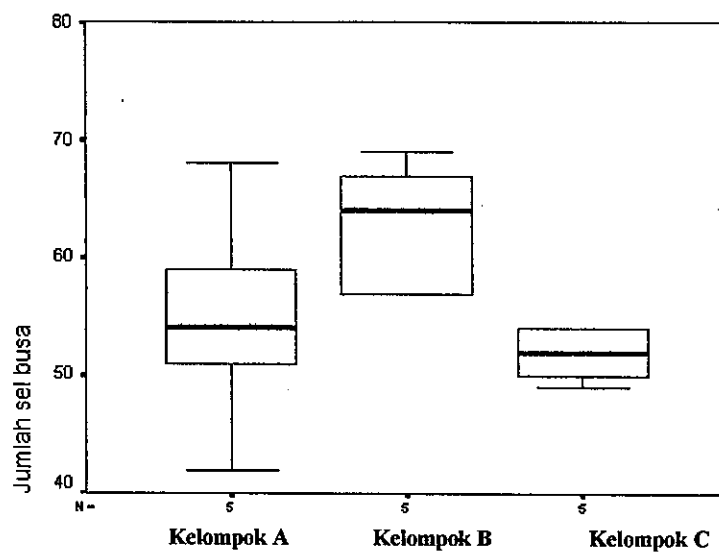
B = diet standart (kontrol)

C = diet standart+allium sativum

##### 5.1.1. Jumlah sel busa

Pada Tabel 1, menunjukkan bahwa pada minggu kesatu rerata jumlah sel busa pada kelompok kontrol sebanyak 59,8 , lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan A dan kelompok perlakuan C .

Rerata kelompok perlakuan A sebanyak 54,8 , lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan C .

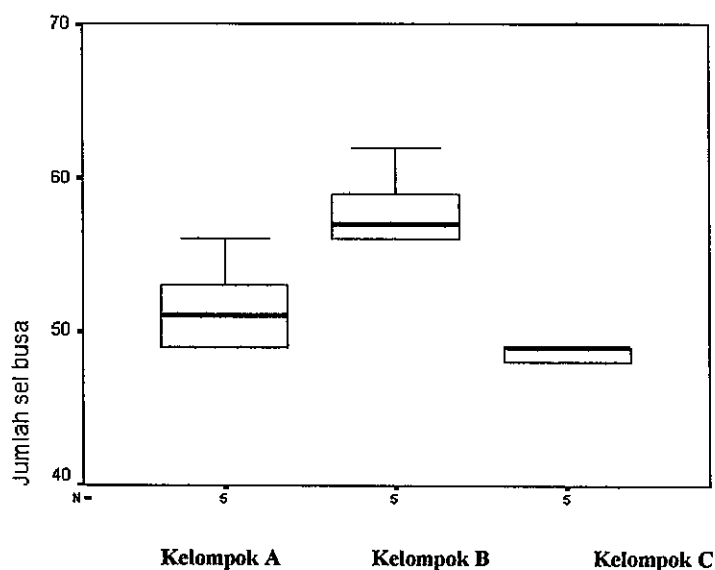


**Grafik 1.** Boxplot jumlah sel busa minggu ke - 1 pada semua kelompok

Grafik 1 memperlihatkan median jumlah sel busa pada minggu kesatu pada kelompok kontrol lebih tinggi daripada kelompok C dan B dan kelompok A lebih tinggi daripada kelompok C.

Tabel 1 memperlihatkan bahwa pada minggu kedua rerata jumlah sel busa pada kelompok kontrol sebanyak 56,2 , lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan A dan kelompok perlakuan C.

Rerata kelompok perlakuan A sebanyak 51,6 , lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan C.

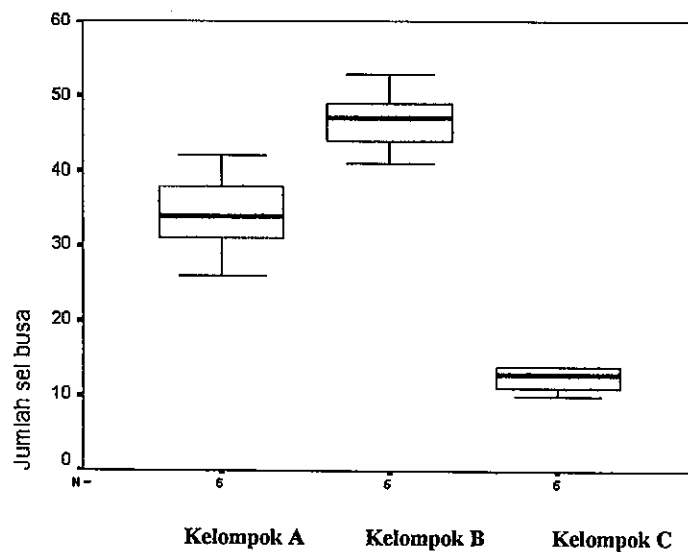


**Grafik 2.** Boxplot jumlah sel busa minggu ke - 2 pada semua kelompok

Grafik 2 memperlihatkan pada minggu kedua *median* kelompok kontrol tetap lebih tinggi dibandingkan kelompok A dan C, begitu juga *median* kelompok A juga lebih tinggi dibandingkan kelompok C.

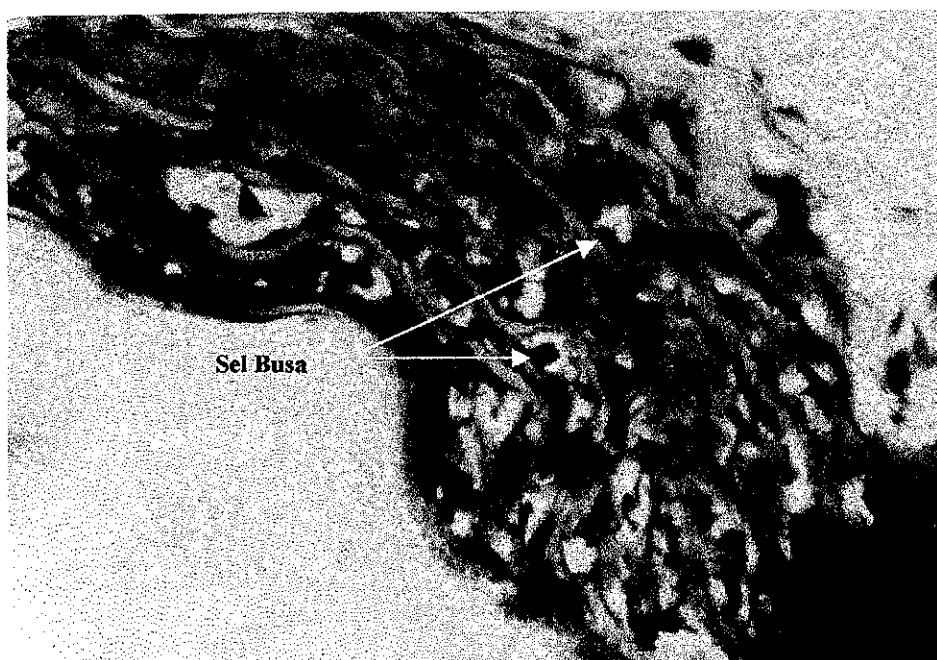
Pada minggu keempat dari Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata jumlah sel busa pada kelompok kontrol sebanyak 51,0, lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan A dan kelompok perlakuan C.

Rerata kelompok perlakuan C sebanyak 47,8 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan A. Sedangkan pada grafik 3 ditunjukkan bahwa pada minggu keempat *median* dari kelompok kontrol lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok A dan C , akan tetapi *median* kelompok C lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok A

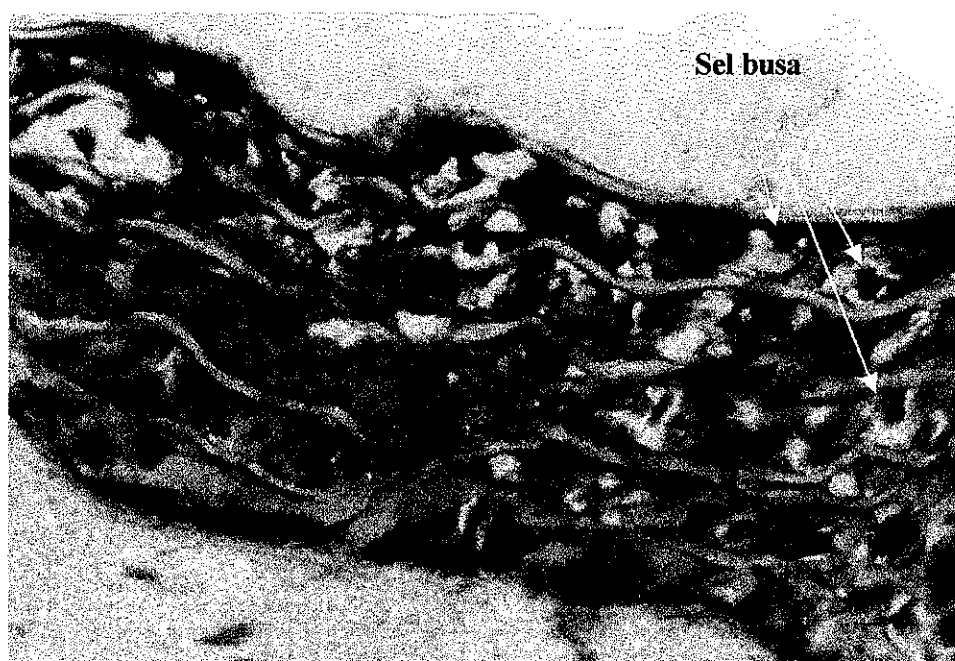


**Grafik 4.** Boxplot jumlah sel busa minggu ke-6 pada semua kelompok

Tabel 1 menunjukkan hasil rerata jumlah sel busa pada kelompok A yaitu diet standart + kuning telur + *Allium sativum*, pada minggu kesatu lebih tinggi dibandingkan rerata minggu kedua, minggu kedua lebih tinggi dibandingkan rerata minggu keempat, rerata minggu keempat lebih tinggi jika dibandingkan rerata minggu keenam, keadaan yang sama juga terjadi pada kelompok C yaitu diet standart + *Allium sativum*, tetapi penurunan jumlah sel busa pada minggu kedua dan minggu keempat tidak nyata.

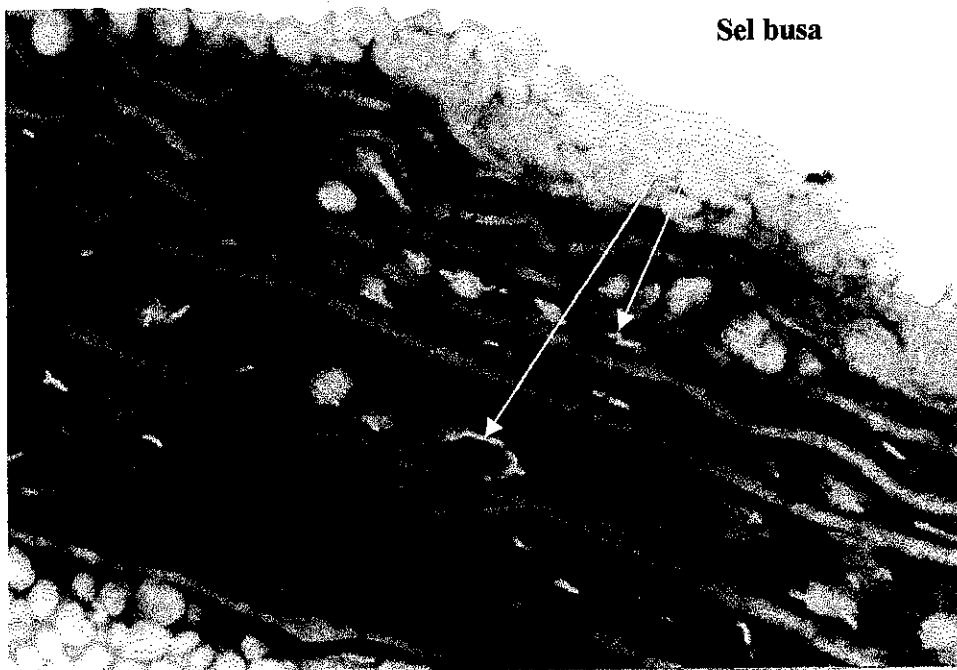


**Gambar 1.** Sel busa pada aorta abdominalis salah satu kelompok B pada minggu kesatu. Pewarnaan *sudan black* pembesaran 400 x



**Gambar 2.** Sel busa pada aorta abdominalis salah satu kelompok A pada minggu kesatu. Pewarnaan *sudan black* pembesaran 400 x





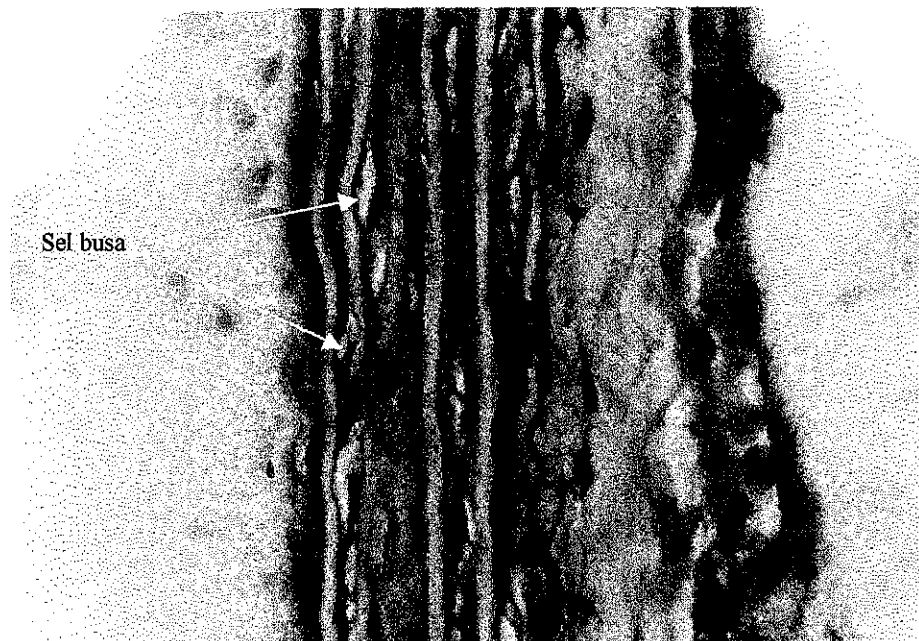
**Gambar 3.** Sel busa pada aorta abdominalis salah satu kelompok C pada minggu kesatu. Pewarnaan *sudan black* pembesaran 400 x

Gambar 1, 2 dan 3 menunjukkan gambaran jumlah sel busa pada kelompok A, dsn C pada minggu kesatu. Jumlah sel busa pada kelompok B lebih banyak jika dibandingkan dengan kelompok A dan kelompok C.

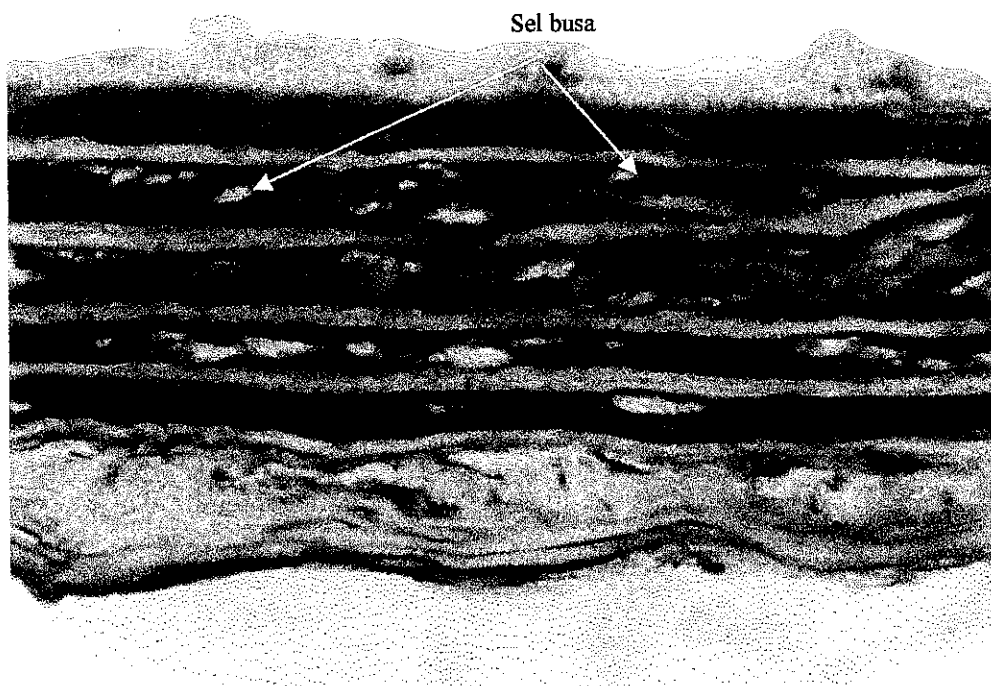
UPT-PUSTAK-UNDIP



**Gambar 4.** Sel busa pada aorta abdominalis kelompok B pada minggu keenam. Pewarnaan *sudan black* pembesaran 400 x



**Gambar 5.** Sel busa pada aorta abdominalis salah satu kelompok A pada minggu keenam. Pewarnaan *sudan black* pembesaran 400 x



**Gambar 6.** Sel busa pada aorta abdominalis salah satu kelompok C pada minggu keenam. Pewarnaan *sudan black* pembesaran 400 x

Dari gambar 4, 5 dan 6 ditunjukkan gambaran jumlah sel busa pada kelompok A,B dan C pada minggu keenam . Pada kelompok C jumlah sel busa sangat sedikit jika dibandingkan dengan kelompok B dan A sedangkan pada kelompok B jumlah sel busa adalah paling banyak,

UPT-PUSTAK-UNDIP

### 5.1.2. Ketebalan aorta

Ketebalan aorta pada semua kelompok dapat ditunjukkan pada tabel 2 .

**Tabel 2.** Rerata ketebalan aorta pada semua kelompok

Ketebalan aorta ( mikron )

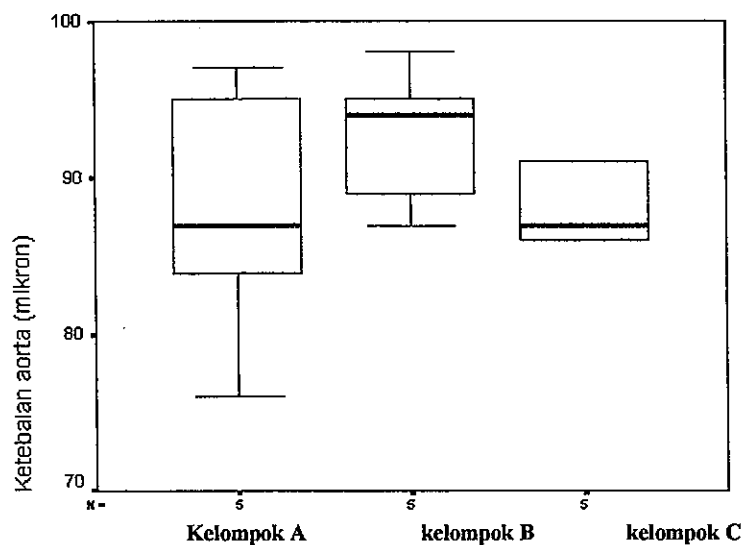
Kelompok	n	mgg. I <i>mean</i> ( SD )	mgg. II <i>mean</i> (SD)	mgg. IV <i>mean</i> (SD)	mgg. VI <i>mean</i> (SD)
A	5	87,80 (8,53)	82,60 (3,05)	71,20 (4,15)	60,80 (3,35)
B	5	92,60 (4,50)	90,00 (2,12)	88,60 (5,59)	87,20 (2,77)
C	5	86,60 (5,32)	75,80 (4,92)	76,00 (8,91)	39.20 (7,26)

A = diet standart+kuning telur+allium sativum

B = diet standart (kontrol)

C = diet standart+allium sativum

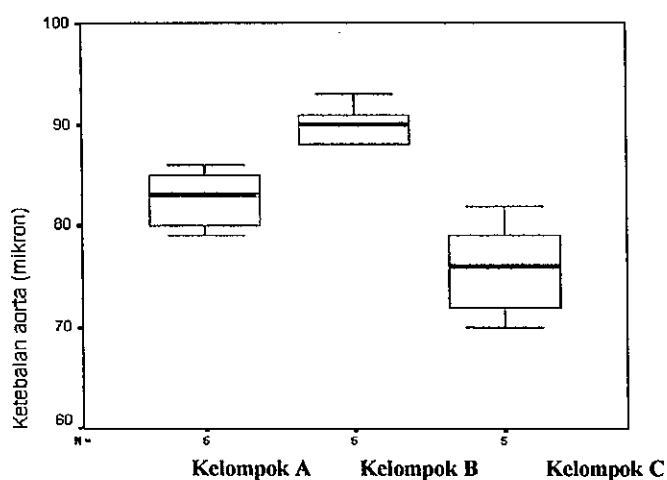
Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa pada minggu kesatu rerata ketebalan Aorta pada kelompok kontrol sebesar 92,6 mikron , lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan A dan kelompok perlakuan C Rerata kelompok perlakuan A sebesar 87,8 mikron , lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan C . *Median* ketebalan aorta pada minggu kesatu , kelompok kontrol lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok A dan C, sedangkan kelompok A dan C hampir sama, hal ini dapat ditunjukkan pada grafik 5.



**Grafik 5.** Boxplot ketebalan aorta minggu kesatu pada semua kelompok

Tabel 2 memperlihatkan bahwa pada minggu kedua rerata ketebalan Aorta pada kelompok kontrol sebesar 90,0 mikron , lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan A dan kelompok perlakuan C

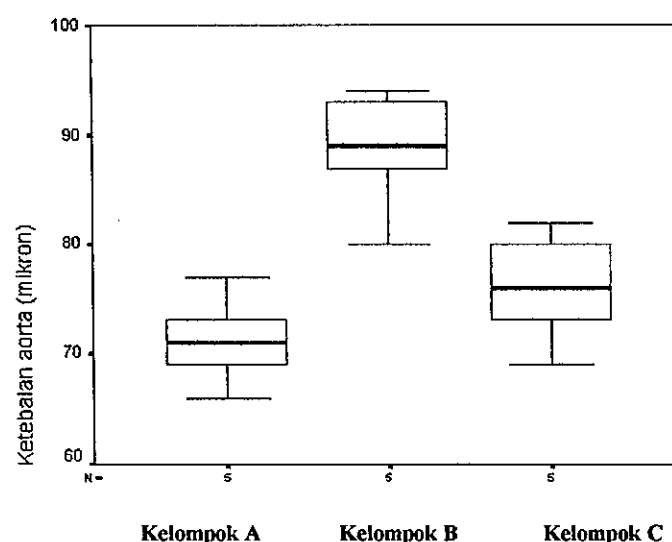
Rerata kelompok perlakuan A sebesar 82,6 mikron , lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan C.



**Grafik 6.** Boxplot ketebalan aorta minggu kedua pada semua kelompok

Grafik 6 memperlihatkan bahwa *median* ketebalan aorta pada minggu kedua kelompok kontrol lebih tinggi dari kelompok A dan C, kelompok C lebih rendah dari kelompok A.

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada minggu keempat rerata ketebalan Aorta pada kelompok kontrol sebesar 88,6 mikron lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan A dan kelompok perlakuan C. Rerata kelompok perlakuan A sebesar 71,2 mikron lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan C.

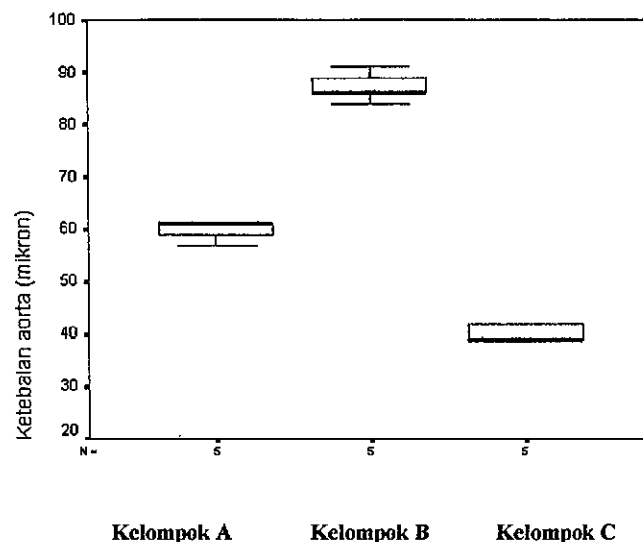


**Grafik 7.** Boxplot ketebalan aorta minggu keempat pada semua kelompok

Dari grafik 7 ditunjukkan bahwa pada minggu keempat median kelompok kontrol lebih tinggi daripada kelompok A dan C tetapi kelompok A lebih rendah daripada kelompok C.

Data Tabel 2 memperlihatkan bahwa pada minggu keenam rerata ketebalan Aorta pada kelompok kontrol sebesar 87,2 mikron, lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan A dan kelompok perlakuan C.

Rerata kelompok perlakuan A minggu keenam sebesar 60,8 mikron , lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan C.



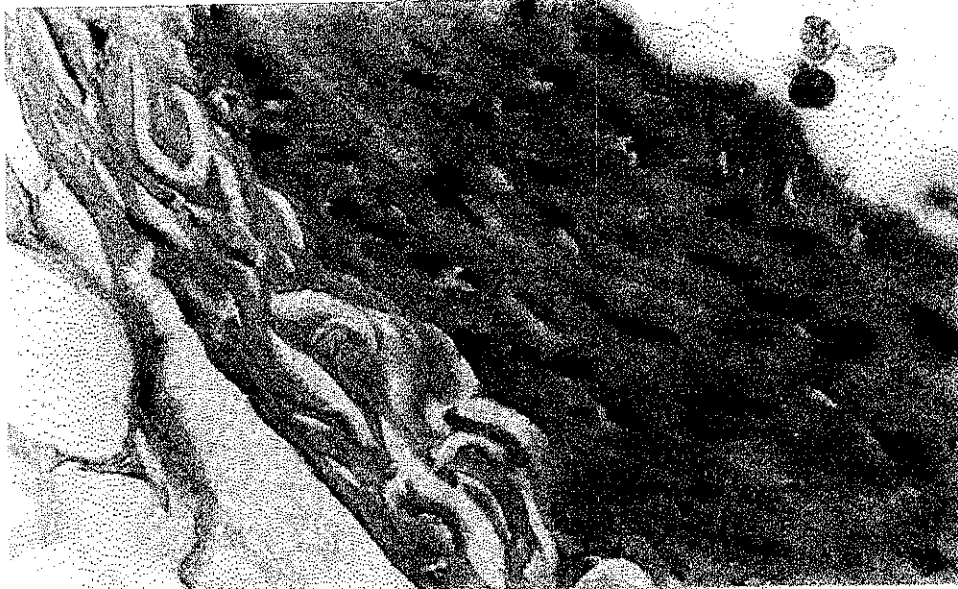
**Grafik 8.** Boxplot ketebalan aorta minggu keenam pada semua kelompok

Pada minggu keenam *median* ketebala aorta kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan kelompok A dan C, sedangkan *median* kelompok C lebih rendah dibandingkan kelompok A.

Tabel 2 menunjukkan hasil rerata Ketebalan Aorta pada kelompok yang sama pada lama perlakuan yang berbeda. Rerata Ketebalan Aorta pada kelompok A yaitu diet standart + kuning telur + *Allium sativum*, pada minggu kesatu lebih tinggi dibandingkan rerata minggu kedua, minggu kedua lebih tinggi dibandingkan rerata minggu keempat, rerata minggu keempat lebih tinggi jika dibandingkan rerata minggu keenam.

Dari tabel 2 dapat ditunjukkan hasil rerata pada kelompok yang sama pada lama perlakuan yang berbeda pada kelompok C yaitu diet Standart + *Allium sativum*. Rerata Ketebalan Aorta pada minggu kesatu lebih tinggi dibandingkan

rerata minggu kedua, minggu kedua lebih tinggi dibandingkan rerata minggu keempat, rerata minggu keempat lebih tinggi jika dibandingkan rerata minggu keenam.

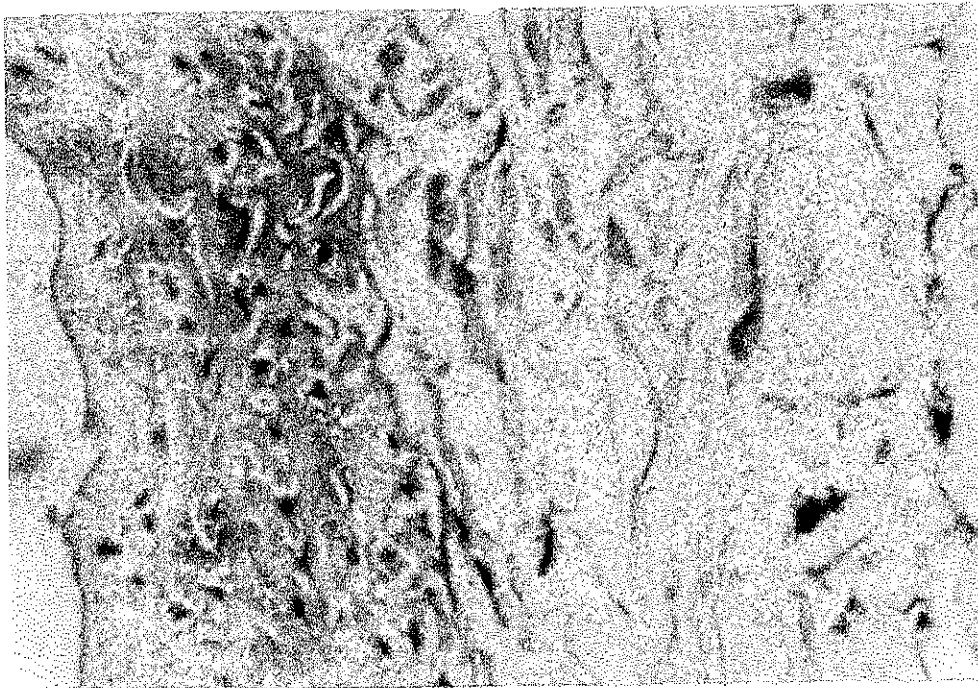


**Gambar 7.** Ketebalan aorta abdominalis salah satu kelompok B pada minggu kesatu. Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* pembesaran 400 x



**Gambar 8.** Ketebalan aorta abdominalis salah satu kelompok A pada minggu kesatu. Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* pembesaran 400 x



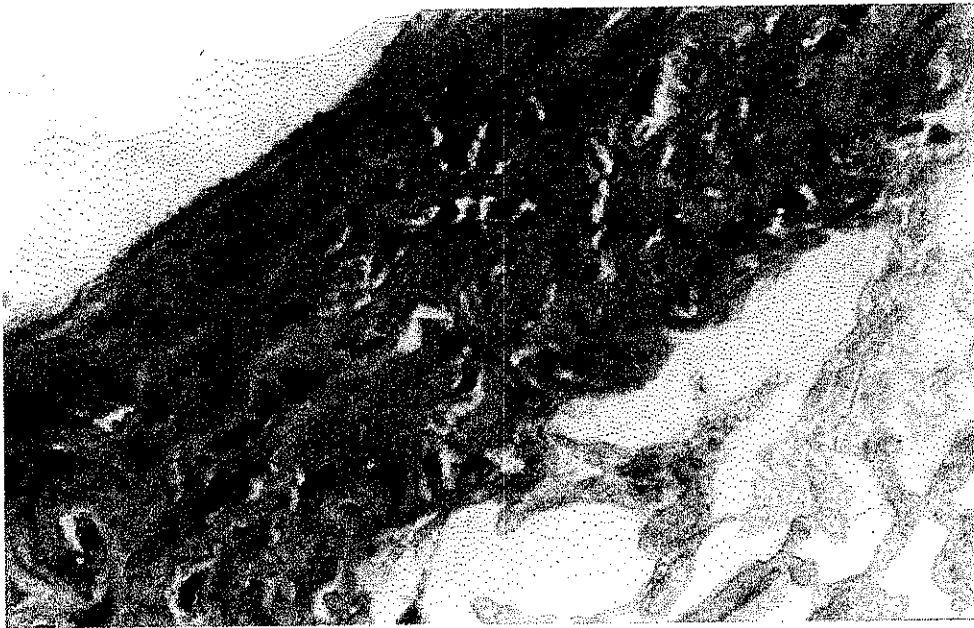


**Gambar 9.** Ketebalan aorta abdominalis salah satu kelompok C pada minggu kesatu. Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* pembesaran 400x.



**Gambar 10.** Ketebalan aorta abdominalis salah satu kelompok B pada minggu keenam. Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* pembesaran 400x.

UPI-POSTAK-UNDIP



**Gambar 11.** Ketebalan aorta abdominalis salah satu kelompok A pada minggu keenam. Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* pembesaran 400x.



**Gambar 12.** Ketebalan aorta abdominalis salah satu kelompok C pada minggu keenam. Pewarnaan *Hematoksilin Eosin* pembesaran 400x

UPT-PUSTAK-UNDIP

Pada minggu kesatu gambaran ketebalan aorta pada kelompok A, B dan C ditunjukkan pada gambar 7, 8 dan 9. Ketebalan aorta pada kelompok B lebih tebal jika di bandingkan kelompok A dan C sedangkan kelompok A lebih tebal dibandingkan kelompok C.

Gambaran ketebalan aorta pada minggu keenam kelompok A, B dan C ditunjukkan pada gambar 10, 11 dan 12. Ketebalan aorta pada kelompok C adalah paling rendah dibandingkan dengan kelompok A dan B sedangkan pada kelompok B paling tebal.

## 5.2. Uji Hipotesis

Data yang diperoleh dilakukan uji *Saphiro Wilk* untuk mengetahui normalitas distribusi dan hasilnya adalah data berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji parametrik *one way anova* dan dilanjutkan uji *Post Hoc Tukey- HSD* <sup>34</sup>

**Tabel 3.** hasil analisis normalitas distribusi dengan menggunakan uji *Saphiro Wilk* pada kelompok kontrol dan perlakuan

	kelompok A <i>p. *</i>	kelompok B <i>p*.</i>	kelompok C <i>p*.</i>
Jumlah sel busa	0,982	0,680	0,366
Ketebalan aorta	0,596	0,956	0,460

\* *Saphiro Wilk*

Dari tabel 3 dapat disimpulkan bahwa pada semua kelompok variabel jumlah sel busa maupun ketebalan aorta berdistribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$ .

**Tabel 4 . Nilai  $p$  uji *one way anova* pada semua kelompok (A, B dan C )**

minggu	$p$ jumlah sel busa	$p$ ketebalan aorta
I	0,532	0,322
II	0,025	<0,001
IV	0,011	<0,001
VI	<0,001	<0,001

Dari tabel 4 menunjukkan uji one anova menunjukkan pada jumlah sel busa dan ketebalan sel busa terdapat perbedaan bermakna mulai minggu kedua , keempat dan keenam dengan nilai  $p < 0,05$  sedangkan pada minggu kesatu tidak didapatkan perbedaan.

#### **5.2.1. Pengaruh pemberian ekstrak *Allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan aorta**

Uji hipotesis pengaruh pemberian ekstrak allium sativum terhadap sel busa dan ketebalan aorta pada semua kelompok adalah sebagai berikut

##### **5.2.1.1. Jumlah sel busa**

**Tabel 5. Nilai  $p$  uji beda jumlah sel busa pada kelompok kontrol dan Perlakuan.**

Jumlah sel busa				
Kelompok	mgg. I $p$	mgg. II $p$	mgg. IV $p$	mgg. VI $p$
A – B	0,664	0,214	0,010	0,004
C - B	0,359	0,020	0,519	<0,001

$p$  Tukey HSD,

A = diet standart+kuning telur+allium sativum, B = diet standart (kontrol)

C = diet standart+allium sativum

Uji *Tukey HSD* pada tabel 5 menunjukkan pada minggu kesatu penurunan jumlah sel busa tidak terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,664$  antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan A. Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan C juga tidak terdapat perbedaan bermakna yaitu  $p=0,539$ .

Penurunan jumlah sel busa pada minggu kedua berdasar uji *Tukey HSD* pada tabel 5 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,214$  antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan A. Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan C terdapat perbedaan bermakna yaitu  $p=0,020$ .

Pada uji *Tukey HSD* tabel 5 memperlihatkan pada minggu keempat, terhadap penurunan jumlah sel busa terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,010$  antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan A. Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan C tidak terdapat perbedaan bermakna yaitu  $p=0,519$ .

Uji *Tukey HSD* pada tabel 5, penurunan jumlah sel busa pada minggu keenam didapatkan perbedaan yang sangat bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan A dengan nilai  $p=0,004$ . Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan C hasilnya adalah  $p<0,001$ .

Berdasarkan uji tersebut didapatkan ada perbedaan bermakna terhadap jumlah sel busa antara kelompok kontrol dengan kelompok A pada minggu keempat ( $p=0,010$ ) dan minggu keenam ( $p=0,004$ ), sedangkan pada minggu kesatu dan kedua tidak terdapat perbedaan.

Antara kelompok kontrol dengan kelompok C terdapat perbedaan bermakna pada minggu kedua ( $p=0,020$ ) dan minggu keenam ( $p<0,01$ ), sedangkan pada minggu kesatu dan keempat tidak didapatkan perbedaan bermakna.

#### 5.2.1.2. Ketebalan Aorta

**Tabel 6 .** Nilai  $p$  uji beda ketebalan aorta pada kelompok kontrol dan Perlakuan.

Ketebalan Aorta

Kelompok	mgg. I $p$	mgg. II $p$	mgg.IV $p$	mgg. VI $p$
A – B	0,479	0,017	<0,001	<0,001
C - B	0,329	<0,001	0,005	< 0,001

$p$  Tukey HSD,

A = diet standart+kuning telur+allium sativum

B = diet standart (kontrol)

C = diet standart+allium sativum

Uji *Tukey HSD* pada tabel 6, pada minggu kesatu menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna dengan  $p= 0,479$  , antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan A . Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan C tidak terdapat perbedaan bermakna yaitu  $p= 0,329$  .

Pada minggu kedua uji *Tukey HSD* pada tabel 6 menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dengan  $p= 0,017$  antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan A . Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan C terdapat perbedaan sangat bermakna yaitu  $p< 0,001$  .

Pada minggu keempat uji *Tukey HSD* pada tabel 6 , memperlihatkan terdapat perbedaan yang sangat bermakna dengan  $p < 0,001$  antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan A . Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan C terdapat perbedaan bermakna yaitu  $p = 0,005$  .

Pada tabel 6 pada minggu keenam didapatkan perbedaan yang sangat bermakna antara kelompok kontrol perlakuan dengan kelompok perlakuan A dengan nilai  $p < 0,001$ . Antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan C hasilnya adalah  $p < 0,001$ .

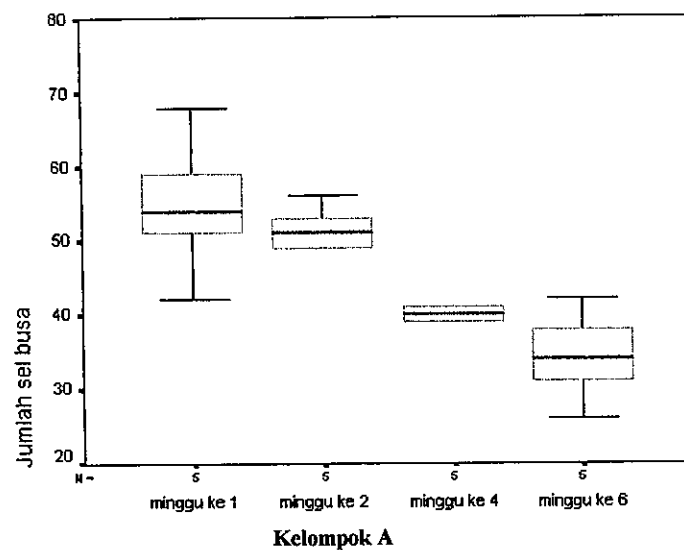
Berdasarkan hasil uji beda tersebut didapatkan ada perbedaan bermakna terhadap penurunan ketebalan aorta antara kelompok kontrol dengan kelompok A pada minggu kedua ( $p = 0,017$ ) , minggu keempat ( $p < 0,001$ ), minggu keenam ( $p < 0,001$ ), sedangkan pada minggu kesatu tidak terdapat perbedaan.

Antara kelompok kontrol dengan kelompok C terdapat perbedaan bermakna pada minggu kedua ( $p < 0,001$ ), minggu keempat ( $p = 0,005$ ) dan minggu keenam ( $p < 0,001$ ), sedangkan pada minggu kesatu tidak terdapat perbedaan.

### **5.2.2. Pengaruh lama pemberian ekstrak *Allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan aorta.**

Pengaruh lama pemberian ekstrak *allium sativum* terhadap jumlah sel busa dapat ditunjukkan pada grafik 9, 10, 11, 12 serta tabel 7 dan 8.

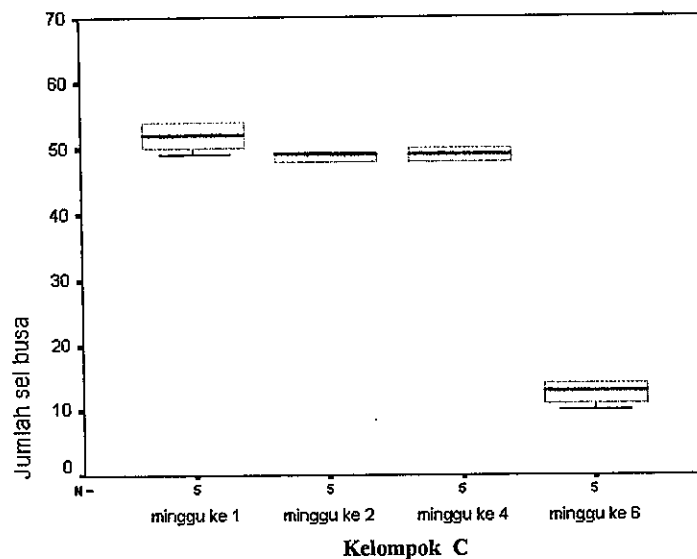
### 5.2.2.1. Jumlah sel busa



**Grafik 9.** Boxplot jumlah sel busa pada kelompok A dengan lama perlakuan berbeda

Dari grafik 9 dapat ditunjukkan bahwa median jumlah sel busa pada kelompok A dari minggu kesatu sampai dengan minggu keenam terjadi penurunan dengan membentuk garis linear, hal ini menunjukkan adanya respon yang baik dari pemberian *Allium sativum* terhadap waktu atau lama pemberian. median pada minggu kesatu lebih tinggi dari minggu kedua, minggu kedua lebih tinggi dari minggu keempat sedangkan minggu keempat lebih tinggi dari minggu keenam.





**Grafik 10.** Boxplot jumlah sel busa pada kelompok C dengan lama perlakuan berbeda

Penurunan jumlah sel busa pada kelompok C dengan lama pemberian allium sativum yang berbeda dapat ditunjukkan pada grafik 10 dengan hasil *median* pada minggu pertama lebih tinggi dari minggu kedua tetapi median minggu kedua hampir sama dengan minggu keempat dan median pada minggu keempat lebih tinggi dari minggu keenam. Secara umum penurunan juga membentuk garis linear kecuali pada minggu kedua dan keempat.

**Tabel 7.** Nilai  $p$  pada uji beda jumlah sel busa pada kelompok yang sama

Jumlah sel busa

Kelompok	mgg. I-II $p$	mgg. I-IV $p$	mgg. I-VI $p$	mgg. II-IV $p$	mgg. II-VI $p$	mgg. IV-VI $p$
A – A	0,853	0,014	0,001	0,067	0,002	0,379
C – C	0,238	0,213	<0,001	1,000	<0,001	<0,001

*Tukey HSD*

A = diet standart+kuning telur+allium sativum

B = diet standart (kontrol)

C = diet standart+allium sativu

Pada tabel 7, menunjukkan hasil uji beda jumlah sel busa dalam satu kelompok perlakuan yang sama dengan lama perlakuan yang berbeda.

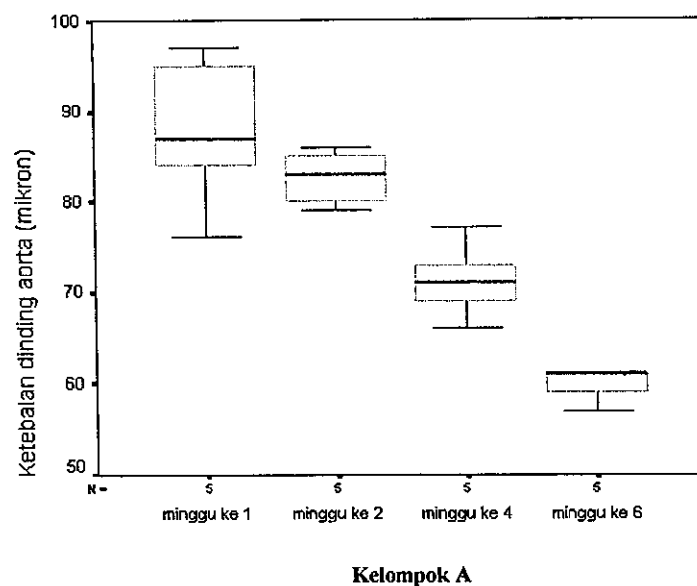
Pada kelompok A yaitu diet standart +kuning telur+ *Allium sativum*, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap penurunan jumlah sel busa dengan nilai  $p=0,853$  antara minggu kesatu - kedua, sedangkan antara minggu kesatu - keempat dan minggu kesatu - keenam terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p=0,14$  dan nilai  $p=0,001$ . Antara minggu kedua - keempat tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p= 0,067$ , sedangkan antara minggu keempat - minggu keenam terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p= 0,002$ .

Pada tabel 7, ditunjukkan bahwa kelompok perlakuan C yaitu diet standart + *Allium sativum* , tidak didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap penurunan jumlah Sel Busa dengan nilai  $p=0,238$  antara minggu kesatu - kedua, sedangkan antara minggu kesatu - keempat juga tidak terdapat perbedaan yang

UPT-PUSTAK-UNDIP

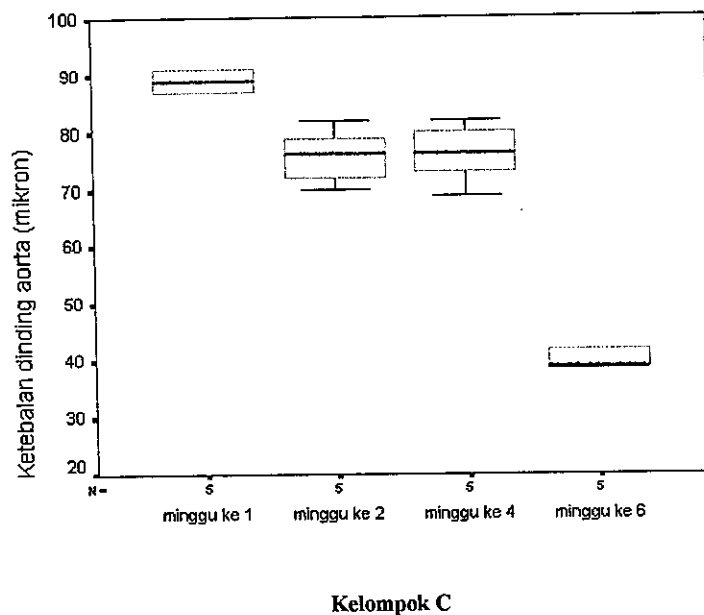
bermakna dengan nilai  $p=0,213$ . Antara minggu kesatu - keenam terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p < 0,001$ . Antara minggu kedua - minggu keempat tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p= 1,000$ , sedangkan antara minggu kedua - keenam didapatkan perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai  $p < 0,001$ . Pada minggu keempat - minggu keenam terdapat perbedaan yang sangat bermakna terhadap penurunan jumlah sel busa dengan nilai  $p < 0,001$ .

#### 5.2.2.2. Ketebalan aorta



**Grafik 11.** Boxplot ketebalan aorta pada kelompok A dengan lama perlakuan berbeda

Grafik 11 memperlihatkan *median* ketebalan aorta pada kelompok A dari minggu kesatu sampai minggu keenam terjadi penurunan dengan membentuk garis linear dan hal ini menunjukkan bahwa terdapat respon yang baik dari lama pemberian *Allium sativum* terhadap penurunan ketebalan aorta pada kelompok A.



**Grafik 12.** Boxplot ketebalan aorta pada kelompok C dengan lama perlakuan berbeda

Median ketebalan aorta pada kelompok C menunjukkan penurunan dari minggu kesatu sampai minggu keenam kecuali pada minggu kedua dan keempat, hal ini diperlihatkan pada grafik 12. Pengaruh *Allium sativum* pada kelompok C dengan lama pemberian yang berbeda ternyata juga dapat menurunkan ketebalan aorta dengan membentuk garis linear kecuali pada minggu kedua keempat.

**Tabel 8.** Nilai *p* pada uji beda ketebalan aorta pada kelompok yang sama.

Ketebalan aorta (mikron)

Kelompok	mgg. I-II <i>p</i>	mgg.I- IV <i>p</i>	mgg.I-VI <i>p</i>	mgg.II-IV <i>p</i>	mgg.II-VI <i>p</i>	mgg.IV-VI <i>p</i>
A - A	0,425	<0,001	<0,001	0,016	< 0,001	0,030
C - C	0,030	0,034	<0,001	1,000	<0,001	<0,001

**Tukey HSD**

A = diet standart+kuning telur+allium sativum

B = diet standart (kontrol)

C = diet standart+allium sativum

Pada tabel 8, memuat hasil uji beda ketebalan aorta dalam satu kelompok perlakuan yang sama dengan lama perlakuan yang berbeda. Pada kelompok diet standart + kuning telur + *Allium sativum*, minggu kesatu - kedua tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap penurunan ketebalan aorta dengan nilai  $p=0,425$ . Antara minggu kesatu - keempat terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p=0,001$ , sedangkan antara minggu kesatu - keenam terdapat perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai  $p<0,001$ .

Antara minggu kedua - keempat terdapat perbedaan yang bermakna terhadap penurunan ketebalan aorta pada kelompok diet standart + kuning telur + *Allium sativum* dengan nilai  $p=0,016$ . Pada minggu kedua - keenam nilai  $p<0,001$  atau terdapat perbedaan yang sangat bermakna., sedangkan antara minggu keempat - keenam juga terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p=0,030$ .

Dari tabel 8, pada kelompok perlakuan C yaitu diet standart + *Allium sativum* menunjukkan hasil, terdapat perbedaan yang bermakna terhadap penurunan Ketebalan Aorta dengan nilai  $p=0,030$  antara minggu kesatu - kedua, sedangkan antara minggu kesatu - keempat juga terdapat perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai  $p=0,0034$ . Antara minggu kesatu - keenam terdapat perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai  $p<0,001$ . Minggu kedua - keempat tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p=1,000$ , sedangkan antara minggu kedua - keenam didapatkan perbedaan yang sangat bermakna dengan nilai  $p<0,001$ . Pada minggu keempat - minggu keenam terdapat perbedaan yang sangat bermakna terhadap penurunan ketebalan aorta dengan nilai  $p<0,001$ .

**5.2.3. Perbedaan penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada kelompok diet standart+kuning telur+*Allium sativum* dengan kelompok diet standart +*Allium sativum*.**

Uji beda penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada kelompok A dan C dilakukan dengan uji Tukey HSD dan hasilnya ditunjukkan pada tabel 9.

**Tabel 9.** Nilai  $p$  uji beda jumlah sel busa dan ketebalan aorta antara kelompok A dan C

Kelompok	mgg. I $p$	mgg. II $p$	mgg. IV $p$	mgg. VI $p$
A – C (jumlah sel busa)	0,976	0,371	0,072	<0,001
A - C (ketebalan aorta)	0,952	0,027	0,322	<0,001

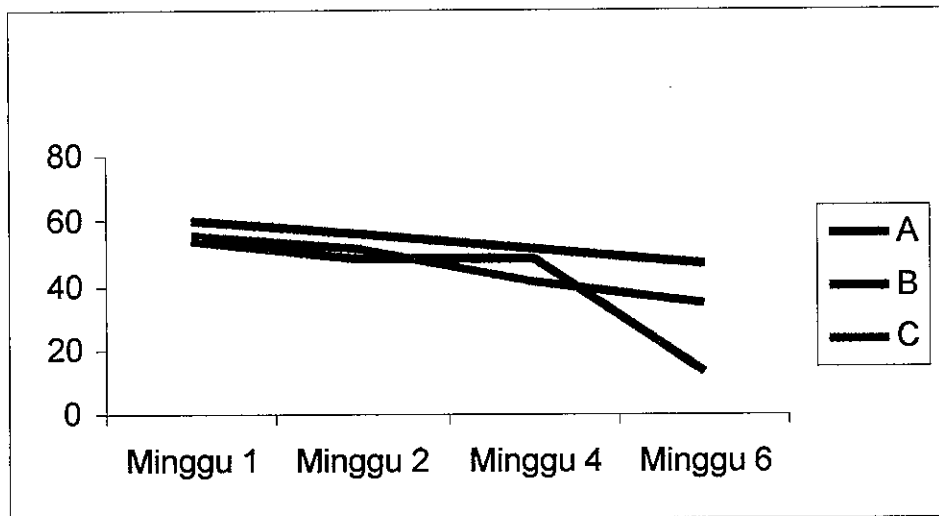
*Tukey HSD*

A = diet standart+kuning telur+allium sativum

C = diet standart+allium sativum

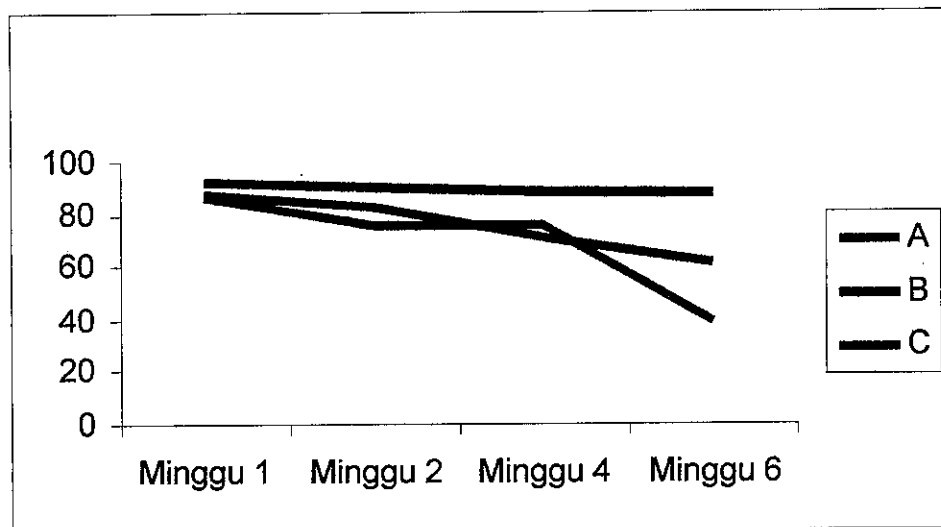
Tabel 9 menunjukkan bahwa pemberian *Alium sativum* pada kelompok A dan C menunjukkan penurunan jumlah sel busa dengan perbedaan bermakna pada minggu keempat ( $p=0,072$ ) dan minggu keenam ( $p<0,001$ ) tetapi pada minggu kedua dan keempat tidak terdapat perbedaan denilai  $p=0,976$  dan  $p=0,371$ .

Uji beda penurunan ketebalan aorta ketebalan aorta antara kelompok A dan C menunjukkan perbedaan bermakna pada minggu kedua ( $p=0,027$ ) dan keenam ( $p<0,001$ ) sedangkan pada minggu kesatu dan keempat tidak terdapat perbedaan dengan nilai  $p=0,952$  dan  $p=0,322$ .



**Grafik 13.** Penurunan jumlah sel busa pada masing masing kelompok berdasarkan lama perlakuan

Pada grafik 13. memperlihatkan gambaran penurunan jumlah sel busa pada masing masing kelompok berdasarkan lama perlakuan , hasilnya adalah penurunan jumlah sel busa pada kelompok perlakuan C lebih tajam jika dibandingkan dengan kelompok A dan B ( kontrol ), sedangkan antara kelompok A dan B ( kontrol ) ternyata penurunan jumlah sel busa pada kelompok A lebih tajam.



**Grafik 14.** Penurunan ketebalan aorta pada masing masing kelompok berdasarkan lama perlakuan

Pada grafik 14. memperlihatkan gambaran penurunan Ketebalan Aorta pada masing masing kelompok berdasarkan lama perlakuan , hasilnya adalah penurunan ketebalan aorta pada kelompok perlakuan C lebih tajam jika dibandingkan dengan kelompok A dan B ( kontrol ), sedangkan antara kelompok A dan B ( kontrol ) ternyata penurunan jumlah ketebalan aorta pada kelompok A lebih tajam.



## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6. Pengaruh ekstrak *Allium sativum* terhadap Sel Busa

##### 6.1. *Allium sativum* menurunkan jumlah Sel Busa

Untuk menginduksi terjadinya lesi aterosklerosis, pada penelitian ini dilakukan injeksi inisial adrenalin dan dilanjutkan diit kuning telur selama tiga minggu seperti yang telah terbukti pada penelitian pendahuluan.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Allium sativum* dapat menurunkan jumlah sel busa baik pada kelompok yang diberi *allium sativum* dan KT maupun pada kelompok yang hanya diberi *Allium sativum* saja. Penurunan jumlah sel busa paling rendah didapatkan pada kelompok yang diberi *Allium sativum* selama enam minggu tanpa kuning telur. Apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, penurunan jumlah sel busa pada kelompok yang diberi *Allium sativum* dan KT maupun kelompok yang diberi *allium sativum* saja selama satu minggu belum menunjukkan perbedaan, namun pada minggu kedua penurunan jumlah sel busa terdapat perbedaan baik pada kelompok yang diberi *Allium sativum* dan KT maupun kelompok yang diberi *Allium sativum* saja. Penurunan jumlah sel busa dengan perbedaan nyata apabila dibandingkan dengan kontrol terlihat pada pemberian *Allium sativum* setelah enam minggu baik pada kelompok yang diberi *Allium sativum* dan KT maupun kelompok yang diberi *Allium sativum* saja.

Pada kelompok kontrol juga terdapat penurunan jumlah sel busa mulai minggu kesatu sampai dengan minggu keenam. Hal ini menunjukkan bahwa penghentian diet kuning telur juga dapat menurunkan jumlah sel busa dan dimungkinkan dengan penurunan asupan kolesterol menyebabkan penurunan jumlah *LDL oksidasi* dan

mengurangi pembentukn sel busa dan juga mengurangi disfungsi endotel akibat jejas yang ditimbulkan *LDL teroksidasi* .

Pada saat terjadi lesi aterosklerosis telah terjadi disfungsi endotel sehingga kemampuannya dalam memproduksi *NO* menurun, perannya digantikan oleh makrofag. Salah satu fungsi *NO* adalah menghambat oksidasi *LDL* dan sebagai anti oksidan, Penurunan *NO* mengakibatkan Oksidasi *LDL* meningkat yang menimbulkan penumpukan sel busa, juga terjadi produksi radikal bebas berlebihan yang memicu peningkatan oksidasi *LDL*. *Allium sativum* mengandung alliin dan ajoene yang dapat menghambat kerja *HMG Ko-A reduktase* dalam biosintesis kolesterol di dalam sel dan menghambat kerja *Acyl Co-A Coolesterol Acyl Transferase* sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol total, *kolesterol LDL* serta meningkatkan *kolesterol HDL*. Terhadap penurunan profil lipid ini telah telah dibuktikan Yu-yan Yeh dan Lijuan Liu (2001) bahwa , pemberian *aged ekstrak Allium sativum* pada mencit dapat menurunkan kadar kolesterol total dan *trigliserida* 15- 30 %, suplemntasi *Allium Sativum* pada manusia dapat menurunkan kadar kolesterol total 7% dan *kolesterol LDL* 10% <sup>28</sup>. Serta penelitian yang dilakukan oleh Xiao Huang Zhang.,dkk. <sup>29</sup>. Penurunan dari kolesterol *LDL* ini juga akan menurunkan *LDL oks* sehingga akan menurunkan juga jumlah sel busa . *Alliin* dan *ajoene* juga berfungsi sebagai anti oksidan serta dapat menstimulasi pelepasan mediator *IL-1 $\beta$*  dan *TNF  $\alpha$* . Aktifitasnya sebagai anti oksidan dapat menghambat produksi radikal bebas sehingga menghambat oksidasi *LDL* hal ini telah dibuktikan oleh Yeon Kim., dkk <sup>13</sup> . sehingga dapat menurunkan jumlah sel busa, serta mengurangi terjadinya jejas pada endotel akibat radikal bebas .

Stimulasi pelepasan mediator *IL-1 $\beta$*  dan *TNF- $\alpha$*  akan memacu kerja *NOS* dalam Produksi *NO* yang salah satu fungsinya juga sebagai anti oksidan sehingga dapat menurunkan oksidasi *LDL* dan jumlah sel busa. Komponen lain yang terkandung dalam *Allium sativum* adalah *L-Arginin* yang salah satu fungsinya adalah menghambat ekspresi *ICAM-1* sehingga adhesi monosit pada endotel dapat dihambat dan mengurangi terjadinya disfungsi endotel serta aktivasi monosit. Aktivitas ini dapat menurunkan jumlah sel busa. Dengan demikian Ekstrak *Allium sativum* berpengaruh terhadap penurunan jumlah sel Busa pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur.

#### **Pengaruh *Allium sativum* terhadap ketebalan aorta.**

Lesi aterosklerosis yang terjadi pada induksi injeksi inisial adrenalin dan dilanjutkan diit kuning telur selama tiga minggu pada tikus Wistar adalah tipe I-II dan III yang ditandai adanya sel busa berlapis dan miosit (sel otot polos ) berisi butiran lemak. Keadaan ini disebabkan karena Jejas *LDL* teroksidasi dan perubahan hemodinamik karena injeksi adrenalin iv sehingga menimbulkan disfungsi endotel dan berlanjut timbul lesi aterosklerotik. Akibat dari disfungsi endotel akan terjadi gangguan keseimbangan antara Nitrit Oksida, *endhothelin*, *prostaglandin* dan *angiotensin II* , peningkatan produksi beberapa faktor pengatur pertumbuhan seperti *Platelet Derived Growth Faktor (PDGF)*, *Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF)*, *Insulin Like Growth Factor (IGF)*, *Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ )*, *Colony Stimulating Factor*, dan faktor-faktor inflamasi antara lain *leucocyte adhesion molecule (LAM)*, *intra cellular adhesion Molecule (ICAM)* dan *vascular cel adhesion molecule (VCAM)*<sup>2</sup>. perubahan ini akan memicu peningkatan

aktivasi monosit/makrofag dan aktivasi miosit (sel otot polos ) yang dapat meningkatkan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta.

*L-Arginin* yang terdapat pada ekstrak *Allium sativum* dapat memacu produksi *NO* melalui kerja *nitric oxide syntase (NOS)*, ekstrak *Allium sativum* juga dapat memacu oleh *IL1-β* dan *TNF-α* pada endotel dan makrofag yang dapat memacu kerja *NOS* sehingga produksi *NO* meningkat. Peningkatan *NO* dapat menghambat proliferasi sel otot polos dan menurunkan ketebalan aorta, hal ini mendukung hasil penelitian yang dilakukan oleh Orekov AN; Tertov VV (1997 ) dan Nicola Ferri, et al (2003) bahwa pemberian ekstrak *Allium sativum* secara invitro dapat menghambat proliferasi sel otot polos yang diambil dari isolasi sel lesi aterosklerosis. Dengan demikian Ekstrak *Allium sativum* berpengaruh terhadap penurunan ketebalan aorta pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan injeksi inisial adrenalin iv dan diet kuning telur.

#### **Pengaruh lamanya pemberian *Allium sativum***

Pengaruh lamanya pemberian Ekstrak *Allium sativum* terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta selama ini belum ada laporan penelitian. Pada penelitian ini menunjukkan penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada pemberian ekstrak *Allium sativum* . Penurunan yang nyata sekali pada pemberian *Allium sativum* selama enam minggu baik pada kelompok yang diet kuning telornya dilanjutkan maupun pada kelompok yang hanya diberi *Allium sativum* saja. Pada pemberian selama satu minggu belum menunjukkan penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta yang bermakna ( $p > 0,05$  ), sedangkan pada pemberian selama dua minggu penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta bermakna ( $p < 0,05$  ) pada pada kelompok yang diet kuning telornya dilanjutkan maupun pada kelompok yang

hanya diberi *Allium sativum* saja. Namun pada pemberian ekstrak *allium sativum* selama empat minggu penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada kelompok yang hanya diberi *Allium sativum* saja ternyata tidak berbeda bermakna. Hal ini perlu penelitian lebih lanjut sehingga diketahui mekanisme yang terjadi. Namun secara keseluruhan, terhadap lamanya pemberian ekstrak *Allium sativum* terjadi penurunan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta. Hal ini juga dibuktikan dengan analisa luas area dibawah kurve yang menunjukka bahwa kelompok kontrol lebih luas dibandingkan dengan kelompok A dan C sedangkan kelompok A lebih luas dari C.

**Penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada kelompok diet standart+kuning telur+*Allium sativum* dengan kelompok diet standart +*Allium sativum*.**

Dari tabel 8 dan grafik i3 serta grafik 14 ditunjukkan bahwa pada kelompok C penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta lebih tajam jika dibandingkan dengan kelompok A, perbedaan ini dimungkinkan karena pada kelompok C diet kuning telur dihentikan sehingga asupan kolesterol juga menurun dan berpengaruh terhadap penurunan *LDL* kolesterol dan *LDL teroksidasi*. Dengan demikian terdapat perbedaan terhadap penurunan Jumlah sel busa dan ketebalan dinding Aorta abdominalis antara kelompok yang diberi diet *Allium sativum* dan kuning telur dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat kuning telur lagi pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur

**Keterbatasan penelitian**

- a. Lesi ateriosklerotik yang timbul akibat induksi hanya menghasilkan lesi tipe I- II dan III sehingga pada lesi lanjut tidak dapat dievaluasi
- b. Tidak menggunakan dosis yang bertingkat sehingga efektifitas dosisnya belum diketahui.
- c. Tidak menggunakan kelompok yang hanya diberi perlakuan diet kuning telur setelah induksi sehingga pembandingnya kurang lengkap.

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat diambil beberapa kesimpulan:

- a. Ekstrak *Allium sativum* dalam dosis 10,5 mg berpengaruh terhadap penurunan jumlah sel Busa dan ketebalan dinding Aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur.
- b. Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap penurunan Jumlah sel busa dan ketebalan dinding Aorta abdominalis pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur pada pemberian ekstrak *Allium sativum* dalam dosis 10,5 mg dengan jangka waktu yang berbeda . Perbedaan bermakna terutama pada pemberian setelah enam minggu
- c. Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap penurunan Jumlah sel busa dan ketebalan dinding Aorta abdominalis antara kelompok yang diberi diet *Allium sativum* dalam dosis 10,5 mg dan kuning telur dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat kuning telur lagi pada tikus Wistar yang telah diinduksi dengan adrenalin iv dan diet kuning telur.

## 7.2.Saran

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan induksi yang lebih lama sehingga didapatkan lesi aterosklerotik yang tipe lanjut.
- b. Untuk mengetahui efektifitas penurunan jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta serta efektifitas dosis perlu dilakukan penelitian dengan menambah lama perlakuan pemberian *Allium sativum* serta variasi dosis.
- c. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan penambahan kelompok perlakuan diet kuning telur setelah induksi sehingga didapatkan pembandingan yang lebih lengkap.
- d. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang penurunan jumlah sel busa dan ketebalan aorta pada minggu kedua dan keempat dimana pengaruh ekstrak *Allium sativum* tidak nyata sehingga dapat diketahui mekanisme yang terjadi pada saat tersebut.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Manus RJ., Mant J., Meulendijks M. Comparison of estimates and calculation of risk of coronary heart disease by doctors and nurses using different calculation tool in general practice : cross sectional study. *BMJ* februari 23; 324: 459-464. 2002
2. Bonneux JJ., Barendregt., Meeter K., Bonsel GJ. and Van der Maas., Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure : the future rise of heart failure. *American Journal of Public Health*. 84, Issue 1: 20-28.2001
3. Constantinides,P. The commonest causes of anoxic necrosis. Dalam : *General Pathobiology*. Norwalk Connecticut : Apleton & Lange.;59-116. 1994
4. Joris I., Zand T., Nunnari JJ., et al. Studies on the pathogenesis of atherosclerosis. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholestrolemic rats. *American Journal of Pathology*.133: 341-358. 2000.
5. Julwan PM., Disfungsi endotel dan ateroskerosis Koroner.in :<http://www.interna.fk.ui.ac.id/referensi/tinpus/009tp.htm>.
6. Mayee, Peter A. Pengangkutan dan penyimpanan lipid. Dalam *Biokimia Harper*. Edisi 24. Terjemahan. Penerbit EGC. ; 562-575. Jakarta 1999.
7. Michael A., Gimbrone Jr., Vascular Endothelium, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. *American Journal of Pathology* ;155:1-5. 1999
8. Julie H.,Campbell., Johny I., et all. Molecular Basis by Which Garlic Supprses Atherosclerosis. *ASNS*.0022-3166/01. 2001.

9. Setiawati, A. Adrenergik. Dalam : Farmakologi dan Terapi. Ed. 4 (dengan perbaikan). Bagian Farmakologi FK-UI. Jakarta.;57-57.1998.
10. Kumar V., Cotran, RS., Robbins, SL., Blood and vessel. Dalam : Basic Pathology Sixth Ed. Philadelphia. WB. Saundersa Co ; 281-378.1997.
11. Pignone M., Phillips C., Murlow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease : meta analysis of randomized trials.
12. Sudarsono., Pujoarinto A., Gunawan D., dkk. Tumbuhan Obat Hasil penelitian, sifat-sifat dan penggunaan. Pusat Penelitian Obat Tradisional Universitas Gajah Mada (PPOT UGM ). Yogyakarta 1996.
13. Yeon Kim., Sang Won Choi., Shin Kyo Chung. Antioxidative Flavonoids from the Garlic. Journal Food Science and Biotechnology.9.No.4: 199-203.1997.
14. Orekhov AN.,Tertov VV. Invitro Effect of garlic powder extract on lipid content in normal and atherosclerotic human aortic cells. Russian Academy of medical science.Moscow,Russia. Oc ,32 (10) : 1055-60. 1997.
15. Prasetyo, A., Udadi, S.,Ika,PM. Profil lipid dan ketebalan dinding arteri abdominalis tikus wistar pada injeksi inisial adrenalin bitartaras intra vena dan diet kuning telur intermitten. Penelitian pendahuluan. Media medika Indonesiana. 35 No.3: 149-157. 2000.
16. Anonym. Editorials : Improving endothelial vasomotor function. Brithis Medical Journal ;323:352-353. 2001.
17. Ginsberg., Increase in dietary cholesterol are associated with modest increase in both LDL and HDL cholesterol. Russian Academy of medical science.Moscow,Russia. 38 (10) : 947-60. Oc 1997.

18. Allan D., Marks MD., *Metabolisme Lemak. Dalam Biokimia Kedokteran Dasar Sebuah Pendekatan Klinis. Terjemahan. Penerbit EGC. Jakarta; 478-545. 2000.*
19. Annonym. Editorials : Cell adhesion molecules. *Brithis Medical Journal* ;319:332-334. 1998.
20. Sikan G., Kashsyap ML., Yang I. Medical nutrition therapy Lowers serum cholesterol and saves medication cost in men with hypercholesterolemia. *J Am Assoc.* 98 : 889-94. August 1998,
21. Libby .Mechanisms of Stabilization of the Atherosclerotic Plague : A New Therapeutic Target. In : *Atherosclerosis Reviews* . New York, NY: Raven Press; 79-80. 1999.
22. Hillbom M., Oxidan, antioxidans, alcohol and stroke. *Fronties in Biosciencw* 4,e. 67-71, August 15, 1999.
23. Daniel stern Berg., Antioxidant Inhibition of Atherogenesis in Experimental Model. *American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Number* 34, : 20963-66. August 1997
24. Keith M.,Channon., Qian HS.,Samuel E. Nitric Oxide Synthase in Aterosclerosis and Vascular Injury Insight From Experimental Gene Therpy. *Arterossler Throm Vasc Biol*;20:1873-1881.2000.
25. Departemen Kesehatan,. *Acuan Sediaaan Herbal. Departemen Kesehatan RI Dirjen POM. 2000.*
26. Kathi J., Kemper MD., Garlic ( *Allium sativum* ). In :  
<http://www.mcp.edu/herbal/default.htm>

27. Shyh-ming Tsao., Mei-chin Yin. Invitro Activity of Garlic Oil and Four Diallylsulphides Against Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *klebsiella pneumoniae*. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy* 47 :665-670,2001.
28. Yan Yeh., Lijuan Liu. Cholesterol Lowering effect of garlic extracts and Organosulfur Compound : Human and Animal Studies. *Journal of Nutrition* ;131:989S-993S.2001.
29. Xiao Hua Zhang., Derek Lowe., Paul Giles., Stephen Fell., Martin J., Connock and David J. Maslin. Gender May Affect the Action Of Garlic Oil on Plasma Cholesterol and Glucose Levels of Normal Subjects. *Journal of Nutrition* ;131:1471-1478. 2001.
30. Sooranna S., Hirani J., Khan N., et al. Garlic and Nitric Oxide metabolism : <http://www.mistral.co.uk/garlic/g-and-no.htm>
31. Idit F., Schwartz., Hershkovitz., Andrian I., et al. Garlic attenuates nitric oxide production in rat cardiacmyocytes through inhibition of inducible nitric oxide synthase and the arginine transporter CAT-2. *Clinical Science* 102,487-493.2002.
32. Nicola ferri., Yokoyama., Martin S., et al. Ajoene, a garlic compound, inhibits protein prenylation and arteial smooth muscle cell proliferation. *Britsh Journal of Pharmacology*. 138, 811-818.2003.
33. Sastroasmoro S. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis . Edisi ke-2. CV AGUNG SETO. Jakarta 2002
34. Sugiyono., Wibowo E. Statistika Penelitian dan Aplikasinya dengan SPSS 10.0 for Windows. Alfabeta. Bandung 2001.

35. Tjarta A.,M. Kanoko. Panduan pemeriksaan histopatologi.  
Dalam: Workshop on multicenter Study.on etiologi.1997.